

Aus dem Universitätsklinikum des Saarlandes

Klinik für Innere Medizin III

Klinische und Experimentelle Medizin

(Prof. Dr. med. Ulrich Laufs)

# VASKULÄRE EFFEKTE EINER HERZFREQUENZREDUKTION MIT IVABRADIN BEI PATIENTEN MIT CHRONISCH STABILER KORONARER HERZERKRANKUNG

---

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med)

der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes



01. Januar 2017

vorgelegt von Anna Lena Hohneck

geboren am 05.07.1990 in Hermeskeil

*„Le coeur  
a des raisons  
que la raison  
ne connaît point.“*

Blaise Pascal

# Inhaltsverzeichnis

<b>Zusammenfassung</b>	<b>1</b>
<b>Abstract</b>	<b>3</b>
<b>1 Einleitung</b>	<b>5</b>
1.1 Hintergrund der Homburg Heart Rate Studie . . . . .	5
1.2 Studiendesign . . . . .	8
<b>2 Hintergrund</b>	<b>14</b>
2.1 Klinische Bedeutung der Herzfrequenzreduktion . . . . .	14
2.2 Vaskuläre Effekte der Herzfrequenz . . . . .	16
2.3 Parameter vaskulärer Funktion . . . . .	18
2.4 Fragestellung . . . . .	29
<b>3 Material und Methoden</b>	<b>30</b>
3.1 Material . . . . .	30
3.2 Methoden . . . . .	33
<b>4 Studienpopulation</b>	<b>45</b>
4.1 Rekrutierung . . . . .	45
4.2 Studieneinschlüsse . . . . .	45
4.3 Basischarakteristika . . . . .	47
<b>5 Ergebnisse</b>	<b>50</b>
5.1 Effekte von Ivabradin auf die Vitalparameter . . . . .	50
5.2 Endothelfunktion . . . . .	54
5.3 Pulswellenanalyse und Pulswellengeschwindigkeit . . . . .	56
5.4 Aortale Distensibilität und zirkumferentielle Deformation . . . . .	61
5.5 Effekte auf pro-inflammatorische Marker . . . . .	63
5.6 Zusammenfassung Ergebnisse . . . . .	64

<b>6</b>	<b>Diskussion</b>	<b>65</b>
6.1	Einfluss von Ivabradin auf die Vitalparameter . . . . .	66
6.2	Effekte einer Herzfrequenzreduktion auf die Endothelfunktion . . . .	67
6.3	Bedeutung der Herzfrequenzreduktion für die Elastizität der Arterien	75
6.4	Einfluss der Herzfrequenz auf laborchemisch gemessene Parameter . .	80
6.5	Mögliche klinische Bedeutung der Befunde . . . . .	82
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>84</b>
<b>8</b>	<b>Kongressvorstellungen</b>	<b>105</b>
<b>9</b>	<b>Publikationen</b>	<b>106</b>
<b>10</b>	<b>Danksagung</b>	<b>107</b>

# Abbildungsverzeichnis

1	Studiendesign . . . . .	12
2	Aortale Pulswelle . . . . .	25
3	Endothelfunktionsbestimmung . . . . .	35
4	Versuchsaufbau Endothelfunktionsmessung . . . . .	36
5	Aortale Distensibilität . . . . .	42
6	Studieneinschlüsse Einschlussprofil . . . . .	46
7	Effekte von Ivabradin auf die Herzfrequenz . . . . .	51
8	Auswertung Pulsselbstmessung . . . . .	53
9	Auswertung FMD . . . . .	55
10	Auswertung NMD . . . . .	56
11	Auswertung Augmentationsindex . . . . .	57
12	Auswertung Augmentationsdruck . . . . .	58
13	Auswertung Pulswellengeschwindigkeit . . . . .	59
14	Regressionsanalyse PWV . . . . .	60
15	Auswertung aortale Distensibilität . . . . .	61
16	Auswertung zirkumferentielle Deformation . . . . .	62

# Tabellenverzeichnis

1	Einschlusskriterien . . . . .	8
2	Ausschlusskriterien . . . . .	9
3	Sekundäre Endpunkte . . . . .	10
4	Einflussgrößen des Augmentationsindex . . . . .	26
5	Geräte und Analysesysteme . . . . .	31
6	Materialien . . . . .	32
7	Protokoll zur FMD-Messung . . . . .	36
8	Protokoll zur NMD-Messung . . . . .	37
9	Protokoll zur Pulswellenanalyse . . . . .	40
10	Protokoll zur Pulswellengeschwindigkeit . . . . .	40
11	Patientencharakteristika.	
	Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung oder $n$ (%) . . . . .	49
12	Herzfrequenzreduktion Subgruppen . . . . .	52
13	Blutdruckverlauf . . . . .	54
14	Entzündungsparameter . . . . .	63
15	Zusammenfassung Ergebnisse . . . . .	64

# Abkürzungsverzeichnis

<b>A.</b>	Arteria
<b>ACE</b>	Angio Converting Enzyme
<b>AD</b>	Aortale Distensibilität
<b>AICD</b>	Automatic implantable Cardioverter Defibrillator
<b>Ai(x)</b>	Augmentationsindex
<b>AP</b>	Augmentationsdruck (Augmentation Pressure)
<b>BP</b>	Blutdruck (Blood Pressure)
<b>bpm</b>	Beats per Minute
<b>C</b>	Compliance
<b>CCL2</b>	CC-Chemokin-Ligand-2
<b>CCS</b>	Canadian Cardiovascular Society
<b>CRP</b>	C-reaktives Protein
<b>DBP</b>	Diastolischer Blutdruck
<b>dia</b>	Diastolisch
<b>ED</b>	Enddiastolisch
<b>EKG</b>	Elektrokardiogramm
<b>ELISA</b>	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
<b>ES</b>	Endsystolisch
<b>ESC</b>	European Society of Cardiology
<b>ET</b>	Endothelin

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

---

<b>FMD</b>	Fluss-medierte Dilatation
<b>Hb</b>	Hämoglobin
<b>Hf</b>	Herzfrequenz
<b>HLP</b>	Hyperlipoproteinämie
<b>HR</b>	Heart Rate
<b>HZV</b>	Herzzeitvolumen
<b>ICAM</b>	Intercellular Adhesion Molecule
<b>ID</b>	Identifikationsnummer
<b>IDMM</b>	Insulin Dependant Diabetes Mellitus
<b>IL</b>	Interleukin
<b>KHK</b>	Koronare Herzerkrankung
<b>M.</b>	Morbus
<b>MCP</b>	Monocyte chemotactic protein
<b>mind.</b>	mindestens
<b>mmHg</b>	Millimeter Quecksilbersäule
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomographie
<b>NIDDM</b>	Non Insulin Dependant Diabetes Mellitus
<b>NMD</b>	Nitro-medierte Dilatation
<b>NO</b>	Stickstoffmonoxid
<b>NYHA</b>	New York Heart Association
<b>P</b>	Druck (Pressure)
<b>Pat.</b>	Patient



## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

---

<b>pAVK</b>	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
<b>PP</b>	Pulsdruck (Pulse Pressure)
<b>PW</b>	Pulsed-wave
<b>PWA</b>	Pulswellenanalyse
<b>PWV</b>	Pulswellengeschwindigkeit (Pulse Wave Velocity)
<b>RR</b>	Blutdruck nach Riva-Rocci
<b>SA</b>	Sinuatrial
<b>SBP</b>	Systolischer Blutdruck
<b>SD</b>	Standarddeviation
<b>s.l.</b>	Sublingual
<b>SM</b>	Schrittmacher
<b>SR</b>	Sinusrhythmus
<b>sys</b>	Systolisch
<b>TIA</b>	Transitorische ischämische Attacke
<b>TNF</b>	Tumornekrosefaktor
<b>UKS</b>	Universitätsklinikum des Saarlandes
<b>V</b>	Visite
<b>v</b>	Volumen
<b>VCAM</b>	Vascular cell adhesion molecule
<b>VHF</b>	Vorhofflimmern
<b>ZD</b>	Zirkumferentielle Deformation



# Zusammenfassung

## Vaskuläre Effekte einer Herzfrequenzreduktion mit Ivabradin bei Patienten mit chronisch stabiler koronarer Herzerkrankung

**HINTERGRUND** Epidemiologische und klinische Untersuchungen belegen eine Assoziation zwischen Herzfrequenz und kardiovaskulärer Mortalität. Experimentelle Studien wiesen direkte vaskuläre Effekte einer Herzfrequenzreduktion mit dem I(f)-Kanal-Inhibitor Ivabradin nach. Die Effekte einer Herzfrequenzreduktion auf die Endothelfunktion, vaskuläre Compliance und die aortale Distensibilität von Patienten mit koronarer Herzerkrankung wurden daher im Rahmen einer prospektiven, Placebo kontrollierten klinischen Studie untersucht.

**METHODEN UND ERGEBNISSE** 23 Patienten (m = 18, w = 5) mit einer Ruheherzfrequenz (Hf) >70 Schlägen pro Minute (*englisch*: beats per minute (bpm)) und einer angiographisch nachgewiesenen koronaren Herzerkrankung wurden in die Studie eingeschlossen. Im Rahmen eines Cross-over-Designs wurden alle Patienten jeweils über 6 Monate mit Ivabradin (2 x 7,5 mg) und Placebo behandelt. Die Behandlung führte zu einer Reduktion der Hf um 11,42 bpm (Iva 58,78 ± 8,21 bpm vs Placebo 70,20 ± 8,26 bpm,  $p < 0,0001$ ), der Blutdruck blieb unverändert. Mittels Applanationstonometrie (SphygmoCor®) wurden Augmentationsindex (Ai(x)), Augmentationsdruck (AP) und die Pulswellengeschwindigkeit (PWV) gemessen. Die Reduktion der Hf führte zu einem Anstieg des Ai(x) um 12,35% (Iva 24,29 ± 10,51% vs Placebo 21,29 ± 10,10%,  $p < 0,05$ ) und des AP um 25,65% (Iva 17,62 ± 8,50 mmHg vs Placebo 13,10 ± 7,37 mmHg,  $p < 0,001$ ). Unter Ivabradin zeigte sich eine Reduktion der PWV um 14,05% (Iva 6,30 ± 1,71 m/s vs Placebo 7,33 ± 1,42 m/s,

$p < 0,01$ ). Durch Messung der endothelabhängigen Fluss-vermittelten Vasodilatation (FMD) der A. brachialis wurde die Endothelfunktion bestimmt. Die Senkung der Hf durch Ivabradin führte zu einer Zunahme der FMD um 18,49% (Iva  $7,30 \pm 2,15\%$  vs Placebo  $5,95 \pm 2,00\%$ ,  $p < 0,001$ ). Die Bestimmung der Distensibilität der Aorta ascendens erfolgte mittels Magnetresonanztomografie (MRT). Hierzu wurden Cine-SSFP-Sequenzen senkrecht zur Aorta ascendens auf Höhe der rechten Pulmonalarterie (TR / TE = 58,1 / 1,3 ms, FA =  $60^\circ$ , FOV = 20x20 cm, Matrix = 192x192) sowie flusssensitive Phasenkontrastsequenzen (TR / TE = 42,8 / 3,1 ms, FA =  $20^\circ$ , FOV = 20x30 cm, Matrix = 192x192) mittels retrospektivem EKG-Gating akquiriert. Die Reduktion der Herzfrequenz mit Ivabradin führte zu einer Steigerung der aortalen Distensibilität um 33,33% (Iva  $0,003 \pm 0,001 \text{ mmHg}^{-1}$  vs Placebo  $0,002 \pm 0,010 \text{ mmHg}^{-1}$ ,  $p < 0,01$ ) und der zyklischen zirkumferentiellen Deformation der Aorta ascendens (circumferential cyclic strain) um 37,10% (Iva  $0,062 \pm 0,027$  vs Placebo  $0,039 \pm 0,018$ ,  $p < 0,0001$ ). Die Behandlung mit Ivabradin führte zu einer verminderten Expression des Adhäsionsmoleküls ICAM-1 (Iva  $292,41 \pm 70,41 \text{ ng/ml}$  vs Placebo  $314,55 \pm 81,13 \text{ ng/ml}$ ,  $p < 0,05$ ).

**SCHLUSSFOLGERUNG** Die Reduktion der Herzfrequenz mit Ivabradin führt bei Patienten mit stabiler KHK zu einer Reduktion der Pulswellengeschwindigkeit und zu einer verbesserten endothelabhängigen Vasodilatation. Darüber hinaus zeigte sich eine Steigerung der aortalen Distensibilität. Zusammenfassend vermittelt die Reduktion der Herzfrequenz eine Verbesserung der Endothelfunktion und der vaskulären Compliance. Die Ergebnisse unterstreichen die im Rahmen experimenteller Studien erhobenen Befunde und weisen auf die Bedeutung der Herzfrequenz im Rahmen der kardiovaskulären Primär- und Sekundärprävention hin.

# Abstract

## **Vascular effects of heart rate reduction with Ivabradine in patients with chronic stable coronary artery disease**

**BACKGROUND** Epidemiological and clinical studies have shown a relevant association between heart rate and cardiovascular mortality. Experimental studies demonstrated direct vascular effects of heart rate reduction with the  $I(f)$ -channel inhibitor Ivabradine. Therefore the effects of a heart rate reduction on endothelial function, vascular compliance and aortic distensibility of patients with coronary artery disease were examined in a prospective, placebo-controlled clinical trial.

**METHODS AND RESULTS** 23 patients ( $m = 18$ ,  $w = 5$ ) with a resting heart rate (HR)  $>70$  beats per minute (bpm) and angiographically proven coronary artery disease were enrolled in this study. As part of a cross-over design, all patients were treated with Ivabradine ( $2 \times 7,5$  mg) and placebo, each for 6 months. The treatment resulted in an HR reduction of 11.42 bpm (Iva  $58.78 \pm 8.21$  bpm vs placebo  $70.20 \pm 8.26$  bpm,  $p < 0.0001$ ), the blood-pressure remained unchanged. Augmentation index ( $Ai(x)$ ), augmentation pressure (AP) and pulse wave velocity (PWV) were measured by aplanation tonometry (SphygmoCor<sup>®</sup>). Heart rate reduction caused an increase of  $Ai(x)$  of 12.35% (Iva  $24.29 \pm 10.51\%$  vs Placebo  $21.29 \pm 10.10\%$ ,  $p < 0.05$ ) and of AP of 25.65% (Iva  $17.62 \pm 8.50$  mmHg vs placebo  $13.10 \pm 7.37$  mmHg,  $p < 0.001$ ). Ivabradine led to a reduction of PWV of 14.05% (Iva  $6.30 \pm 1.71$  m/s vs placebo  $7.33 \pm 1.42$  m/s,  $p < 0.01$ ). Endothelial function was determined by measuring the flow-mediated vasodilation (FMD) of the brachial artery. The reduction of HR

by Ivabradine led to an increase of FMD of 18.49% (Iva  $7.30 \pm 2.15\%$  vs placebo  $5.95 \pm 2.00\%$ ,  $p < 0.001$ ). The determination of the aortic distensibility was performed by magnetic resonance imaging (MRI). For this purpose, cine SSFP sequences were acquired perpendicularly to the ascending aorta at the level of the right pulmonary artery (TR / TE = 58.1 / 1.3 ms, FA = 60 °, FOV = 20x20 cm, matrix = 192x192) and flow sensitive phase contrast sequences (TR / TE = 42.8 / 3.1 ms, FA = 20 °, FOV = 20x30 cm, matrix = 192x192) were acquired by retrospective ECG gating. Heart rate reduction led to an increase of aortic distensibility of 33.33% (Iva  $0.003 \pm 0.001$  mmHg<sup>-1</sup> vs placebo  $0.002 \pm 0.010$  mmHg<sup>-1</sup>,  $p < 0.01$ ) and of the circumferential cyclic strain of 37.10% (Iva  $0.062 \pm 0.027$  vs placebo  $0.039 \pm 0.018$ ,  $p < 0.0001$ ). Treatment with Ivabradine led to a lower expression of the adhesion molecule ICAM-1 (Iva  $292.41 \pm 70.41$  ng/ml vs Placebo  $314.55 \pm 81.13$  ng/ml,  $p < 0.05$ ).

**CONCLUSION** Heart rate reduction with Ivabradine in patients with stable coronary artery disease leads to a reduction in pulse wave velocity and improves endothelium-dependent vasodilation. In addition, an increase in aortic distensibility was shown. In summary, the reduction of the heart rate leads to an improvement of the endothelial function and the vascular compliance. The findings confirm the results collected within the scope of experimental studies and indicate the importance of the heart rate in primary and secondary cardiovascular prevention.

# 1 Einleitung

## 1.1 Hintergrund der Homburg Heart Rate Studie

Bei der Homburg Heart Rate Studie handelte es sich um eine prospektive, randomisierte, placebokontrollierte klinische Untersuchung des Effektes einer gezielten pharmakologischen Herzfrequenzreduktion mit Ivabradin auf die vaskuläre Funktion bei Patienten mit chronisch stabiler koronarer Herzerkrankung.

Die Herzfrequenz ist ein sehr einfach zu erhebender Parameter. Studienergebnisse belegen einen direkten Zusammenhang zwischen der unter Ruhebedingungen gemessenen Herzfrequenz und der durch Herz-Gefäß-Erkrankungen, wie z. B. dem akuten Myokardinfarkt, bedingten Mortalität [1; 2; 3]. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass sich ein erhöhter Ruhepuls direkt schädigend auf das Herz-Kreislaufsystem und hier vor allem auf die Blutgefäße auswirkt [4; 5].

Eine wesentliche Funktion der Blutgefäße ist eine Dämpfung der Pulswelle, die durch den rhythmischen Auswurf von Blut aus der linken Herzkammer in die Aorta erzeugt wird. Eine Beeinträchtigung dieser Dämpfungsfunktion durch eine Abnahme der Gefäßelastizität führt zu einer erhöhten kardialen Nachlast [6]. Direkte Konsequenzen sind eine myokardiale Hypertrophie [7]. Begünstigt durch natürliche Alterungsprozesse aber auch durch Risikofaktoren wie Bluthochdruck, Zigarettenrauch und Diabetes mellitus kommt es im Laufe des Lebens zu einer Versteifung der Arterien [8]. Eine erhöhte Steifigkeit der Arterien ist mit einem erhöhten Risiko

## 1.1. HINTERGRUND DER HOMBURG HEART RATE STUDIE

---

für Herzinfarkt und Schlaganfall assoziiert <sup>[9]</sup>. Neuen Studienerkenntnissen zufolge begünstigt auch ein erhöhter Ruhepuls neben den bisher bekannten Faktoren die Entstehung einer erhöhten Gefäßsteifigkeit <sup>[4]</sup>.

Ivabradin ist zur Behandlung von Patienten mit chronisch stabiler Angina pectoris bei koronarer Herzkrankheit (KHK) zugelassen. Der klinische Nutzen einer Herzfrequenzreduktion durch Ivabradin für Patienten mit koronarer Herzerkrankung ist bereits bekannt <sup>[10]</sup>. Bislang ist allerdings unbekannt, ob sich eine gezielte Senkung der Herzfrequenz positiv auf die Endothelfunktion und die vaskuläre Funktion bzw. Compliance auswirkt. Die Compliance beschreibt in der Physiologie ein Maß für die Dehnbarkeit von Körperstrukturen und dient der Quantifizierung der Elastizität respektive der Steifigkeit des betrachteten Gewebes. Die vaskuläre Compliance gibt die Fähigkeit eines Blutgefäßes an, sich bei transmuralen Druckunterschieden zu dehnen und zu kontrahieren. Hierbei ist die Compliance ( $C$ ) als eine Änderung des arteriellen Blutvolumens ( $\Delta v$ ) aufgrund einer gegebenen Änderung des arteriellen Blutdrucks ( $\Delta P$ ) definiert <sup>[11; 12]</sup>.

$$C = \frac{\Delta v}{\Delta P}$$

Gefäßelastizität und -steifigkeit stehen im umgekehrt proportionalen Verhältnis zueinander. Eine niedrige vaskuläre Compliance spricht daher für eine Abnahme der Gefäßelastizität bzw. eine Zunahme der Gefäßsteifigkeit.

Bei dieser Studie wurden die Effekte Ivabradins gegenüber einem Placebo verglichen. Die Dauer der Behandlung erstreckte sich über einen Zeitraum von 12 Mona-



## **1.1. HINTERGRUND DER HOMBURG HEART RATE STUDIE**

---

ten. Hierbei gliederte sich die Studie in zwei Behandlungsphasen über sechs Monate, in der die Studienteilnehmer zunächst Ivabradin respektive Placebo erhielten und dann in die zweite Behandlungsphase wechselten.

Um die vaskuläre Funktion zu charakterisieren, wurden verschiedene Untersuchungen durchgeführt. Um die aortale Distensibilität zu untersuchen wurde das Verfahren der Kernspintomographie (MRT) angewendet. Darüber hinaus erfolgten eine Pulswellenanalyse und eine Ultraschalluntersuchung der A. brachialis. Die Untersuchungen wurden insgesamt dreimal, zu Beginn der Studie, nach sechs Monaten sowie am Ende der Studie (nach 12 Monaten) durchgeführt.

Vor dem Hintergrund der bislang verfügbaren Daten wird in dieser Arbeit diskutiert, ob eine Senkung der Herzfrequenz positive Effekte auf die vaskuläre Steifigkeit und die Endothelfunktion ausübt.

## 1.2 Studiendesign

### 1.2.1 Patientenkollektiv

In diese Studie wurden Patienten mit stabiler Angina pectoris und angiographisch nachgewiesener koronarer Herzkrankheit eingeschlossen.

Die Studie wurde in Übereinstimmung mit den GCP (good clinical practice) Guidelines und den zutreffenden regulatorischen Voraussetzungen (lokale Ethikkommission, Vorgaben des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte) durchgeführt.

#### 1.2.1.1 Einschlusskriterien

<b>Einschlusskriterien</b>
Männliche und weibliche Patienten (mind. 18 Jahre)
Herzfrequenz in Ruhe $\geq 70$ Schläge pro Minute
Sinusrhythmus
Chronisch stabile Angina pectoris
Angiographisch nachgewiesene koronare Herzerkrankung
Schriftliche Einverständniserklärung zur Studienteilnahme

Tabelle 1: Einschlusskriterien

### 1.2.1.2 Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien
Instabile Angina pectoris / Akuter Myokardinfarkt / Kardiogener Schock
OP-Indikation (Koronare Revaskularisation, Klappenitium)
Schlaganfall oder TIA
Vorhandensein eines Herzschrittmachers/ AICD (sowie andere metallische Implantate)
Jeglicher Rhythmus außer Sinusrhythmus
Sick-Sinus-Syndrom, SA Block, AV-Block 3. Grades
Unkontrollierter Hypertonus
Schwere Hypotonie (<90/50 mmHg)
Schwere Leberinsuffizienz
Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA Klasse III-IV
Bereits bestehende Behandlung mit dem Studienmedikament
Symptomatische pAVK
Vorbekannter Diabetes mellitus
Frauen vor Eintritt in die Postmenopause
Bestehende Schwangerschaft
Anwendung von starken Cytochrom P450 3A4-Hemmern
Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen seiner Bestandteile

Tabelle 2: Ausschlusskriterien

## **1.2.2 Endpunkte und Messparameter**

### **1.2.2.1 Primäre Endpunkte**

- Herzfrequenz (Messmethode: 12-Kanal-EKG)
- Endothelabhängige Vasodilatation der Arteria brachialis (Messmethode: dopplersonographische Messung der Fluss-vermittelten Vasodilatation der A. brachialis)
- Pulswellengeschwindigkeit und Augmentationsindex (Messmethode: Pulswellen-Analyse anhand einer tonometrisch aufgezeichneten Pulskurve)
- Aortale Distensibilität (Messmethode: Kernspintomographie)

### **1.2.2.2 Sekundäre Endpunkte**

<b>Marker für vaskuläre Inflammation und endotheliale Dysfunktion</b>
CRP (C-reaktives Protein)
IL-6 (Interleukin 6)
ICAM-1 (intrazelluläres Adhäsionsmolekül 1)
TNF $\alpha$ (Tumornekrosefaktor $\alpha$ )
MCP-1 (Monocyten-chemotaktische Protein 1)
VCAM-1 (vaskuläres Zelladhäsionsmolekül 1)

Tabelle 3: Sekundäre Endpunkte

### 1.2.3 Studiendesign

Es handelte sich um ein prospektives, doppel-blindes Cross-over-Design. Die Rekrutierung der Studienpatienten erfolgte aus dem Kollektiv der im Rahmen der klinischen Routine behandelten Patienten. Die Dauer der Studie betrug insgesamt 12 Monate, unterteilt in zwei Behandlungsphasen von jeweils sechs Monaten.

Im Rahmen der Baseline-Visite erfolgte eine Blutentnahme. Weiterhin wurden folgende nicht-invasive, apparative Untersuchungen durchgeführt: Kernspintomographie des Thorax (MRT), Messung der Pulswellengeschwindigkeit (Applanations-tonometrie), Messung des aortalen Augmentationsindex (Applanationstonometrie) sowie Messung der Endothelfunktion (Unterarmblutflussmessung). Diese Untersuchungen wurden nach sechs (Visite 3) sowie 12 (Visite 5) Monaten wiederholt, bei Visite 2 und 4 wurden die Vitalparameter evaluiert sowie ein 12-Kanal-EKG aufgezeichnet. Das Cross-over in den jeweilig anderen Behandlungsarm erfolgte nach sechs Monaten.

## 1.2. STUDIENDESIGN

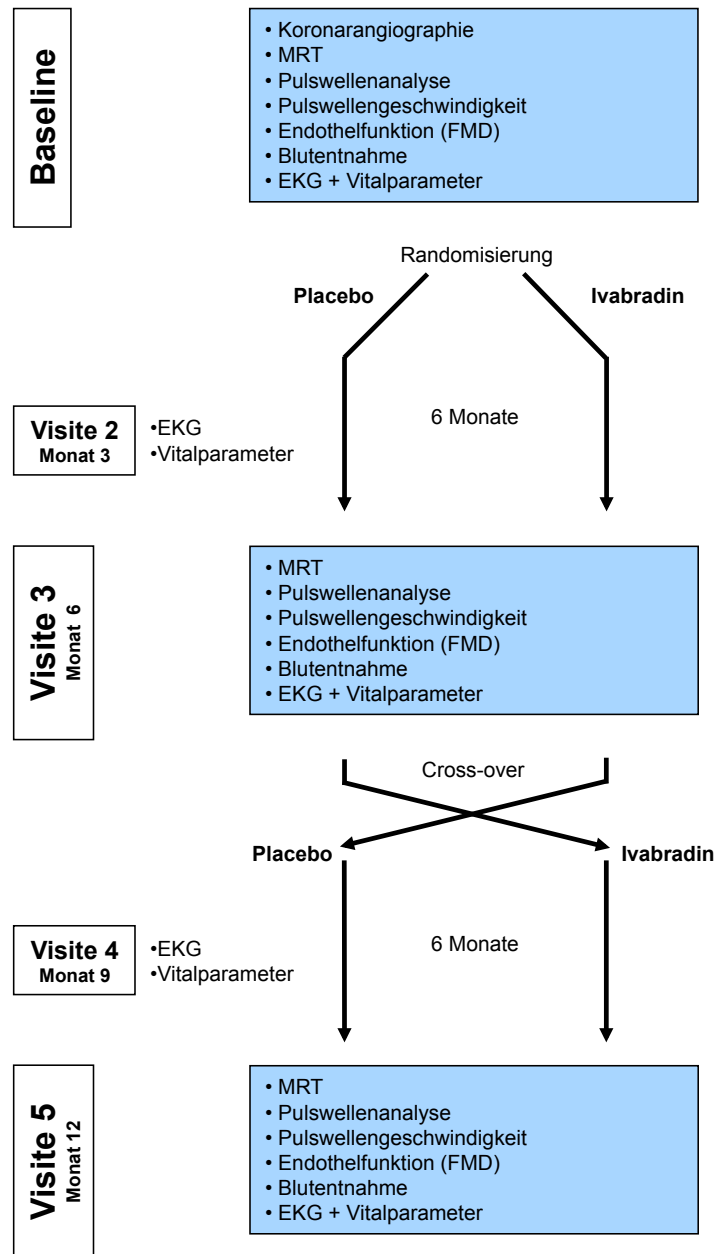


Abbildung 1: Studiendesign, Analysen und Endpunkte

### 1.2.4 Studienmedikation

Die Studienteilnehmer erhielten den Wirkstoff Ivabradin (Procoralan®) in einer Dosierung von täglich zweimal 7,5 mg. Das Prüfmedikament wurde oral verabreicht. Ivabradin ist in Europa zur Behandlung der stabilen KHK zugelassen. Im Anschluss an eine sechsmonatige Behandlung mit Ivabradin bzw. Placebo erfolgte ein Cross-over in eine weitere sechsmonatige Therapiephase (Cross-over-Design).

Die Verblindung und Randomisierung erfolgte durch die Apotheke des Universitätsklinikums. Somit konnte sichergestellt werden, dass der durchführende Untersucher sowie die Patienten verblindet waren (doppelblind), und dass die Allokation in Verum- oder Placebo-Gruppe randomisiert erfolgte. Medikament sowie Placebo besaßen identisches Aussehen. Die Randomisierung in einen der beiden Behandlungsarme (Placebo respektive Ivabradin 7,5 mg, zweimal täglich) erfolgte nach Durchführung der Baseline-Visite.

Eine Abschätzung der Medikamententreue (Adhärenz) der Patienten geschah durch Abzählen der zurückgegebenen Medikation und Berechnung der Medikamenteneinnahme über die Zeit.

Die Begleitmedikation umfasste eine leitliniengerechte Behandlung der koronaren Herzerkrankung. Die Kombination des Studienmedikaments mit Betablockern erfolgte im Rahmen der Zulassung.

Die Wirkung von Ivabradin auf die Herzfrequenz wurde mittels Ableitung eines 12-Kanal-EKG im Rahmen der Baseline-Visite, nach 3, 6, 9 und 12 Monaten ermittelt.

## 2 Hintergrund

### 2.1 Klinische Bedeutung der Herzfrequenzreduktion

#### 2.1.1 Zusammenfassung bisheriger präklinischer und klinischer Studien mit Relevanz bezüglich der hier beschriebenen Untersuchung

Epidemiologische und klinische Untersuchungen belegen eine relevante Assoziation zwischen der unter Ruhebedingungen gemessenen Herzfrequenz und kardiovaskulärer Sterblichkeit [3; 5]. Eine erhöhte Ruheherzfrequenz entsteht häufig durch eine gesteigerte Sympathikusaktivität, als Ausdruck einer autonomen Dysbalance und ist eng mit Begleiterkrankungen wie beispielsweise Diabetes mellitus und Adipositas verknüpft [13]. Zahlreiche klinische und experimentelle Untersuchungen weisen jedoch darauf hin, dass die Herzfrequenz selbst, ohne andere Einflüsse autonomer Regulationsvorgänge, direkte Wirkungen auf strukturelle und funktionelle Eigenschaften des Herz-Kreislauf-Systems, vor allem auf das Gefäßsystem ausübt [14].

Tierexperimentelle Arbeiten zeigen eine kausale Assoziation zwischen der Herzfrequenz, endothelialer Dysfunktion und Atherosklerose [5; 15; 16]. Eine gezielte Reduktion der Herzfrequenz führt im Tiermodell über eine Verbesserung der Endothel-



## 2.1. KLINISCHE BEDEUTUNG DER HERZFREQUENZREDUKTION

---

funktion zu einer Reduktion der Atherosklerose [15; 17].

Der Wirkstoff Ivabradin ist ein  $I(f)$ -Kanal-Inhibitor, der dosisabhängig die vor allem im Bereich des Sinusknotens exprimierten  $I(f)$ -Kanäle hemmt und so primär die Anstiegssteilheit der diastolischen Depolarisation vermindert. Dies resultiert in einer Senkung der Herzfrequenz ohne die Dauer oder die Morphologie des Aktionspotentials zu verändern [18]. Dementsprechend hat Ivabradin keine negativ inotropen oder dromotropen Effekte und führt nicht zu einer Blutdrucksenkung. Ivabradin wurde in mehreren klinischen Studien bei Patienten mit KHK und chronischer systolischer Herzinsuffizienz untersucht. Die Daten zeigen eine anti-anginöse Wirkung von Ivabradin bei der symptomatischen Behandlung der stabilen KHK zusätzlich zu Betablockern [10; 19]. Die Daten der SHIfT-Studie zeigen den Stellenwert der Herzfrequenzsenkung mit Ivabradin als prognostisch relevanten Therapieansatz bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz [20]. Die BEAUTIfUL-Studie lieferte indirekte Hinweise für mögliche, protektive vaskuläre Effekte einer gezielten Frequenzsenkung [21]. Seit 2005 ist der Wirkstoff Ivabradin unter dem Handelsnamen Procoralan<sup>®</sup> zur symptomatischen Behandlung der chronisch stabilen Angina pectoris bei Erwachsenen mit koronarer Herzkrankheit (KHK) und normalem Sinusrhythmus zugelassen. Eine Anwendung der Substanz zusätzlich zu einer leitliniengerechten pharmakologischen Therapie der KHK hat sich in allen bislang durchgeführten klinischen Untersuchungen als sicher erwiesen.

## 2.2 Vaskuläre Effekte der Herzfrequenz

Daten klinisch-experimenteller Studien weisen auf einen Zusammenhang zwischen erhöhter Herzfrequenz und vermehrter vaskulärer Steifigkeit bzw. verminderter vaskulärer Compliance hin [22-24]. Experimentelle Untersuchungen zeigen direkte Effekte einer erhöhten Herzfrequenz auf die Eigenschaften der Gefäße und demonstrieren eine positive Assoziation zwischen Herzfrequenz und vaskulärer Steifigkeit [25; 26]. Hinweise für einen Zusammenhang zwischen arterieller Steifigkeit und der Herzfrequenz liefern Querschnittsuntersuchungen wie die Caerphilly Prospective Study [22]. In dieser longitudinalen Observationsstudie fand sich eine enge Korrelation zwischen der Herzfrequenz und der Pulswellengeschwindigkeit, einem Maß für die arterielle Steifigkeit. Eine erhöhte Gefäßsteifigkeit ist prädiktiv für eine erhöhte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen sowie auch bei kardiovaskulär nicht erkrankten Populationen [27].

Klinisch epidemiologische Studien und experimentell mechanistische Untersuchungen belegen eine positive Assoziation zwischen der Herzfrequenz und vaskulärer Steifigkeit [5; 15; 16; 26; 28; 29]. Im Tierexperiment induziert eine Senkung der Herzfrequenz mit Ivabradin verschiedene protektive Effekte. So führt die Behandlung mit Ivabradin über eine Verbesserung der Endothelfunktion zu einer Regression atherosklerotischer Plaques und vermindert die aortale Steifigkeit [15; 16; 28-30]. Klinische Daten zeigen ebenfalls protektive koronarvaskuläre Effekte einer Behandlung mit Ivabradin [31].

Die möglichen protektiven Effekte einer Frequenzsenkung auf die aortale Steifig-

## 2.2. VASKULÄRE EFFEKTE DER HERZFREQUENZ

---

keit wurden beim Menschen bislang noch nicht untersucht. Klinische Studien wiesen eine deutliche Assoziation zwischen einer bestehenden KHK und einer erhöhten arteriellen Steifigkeit nach [32]. Vor diesem Hintergrund generiert sich die Hypothese, dass eine Senkung der Herzfrequenz zusätzlich zur etablierten medikamentösen Therapie bei Patienten mit KHK möglicherweise zu einer Reduktion der aortalen Steifigkeit führt.

### 2.2.1 Potentielle klinische Bedeutung einer Herzfrequenzsenkung für die vaskuläre Funktion

Eine erhöhte aortale Steifigkeit ist ein kardiovaskulärer Risikomarker [33; 34]. Die Modulation der Herzfrequenz durch  $I(f)$ -Kanal-Inhibition könnte möglicherweise ein neues Blutdruck-unabhängiges Therapiekonzept zur Beeinflussung der arteriellen Steifigkeit darstellen. Der Wirkstoff Ivabradin ist für die Behandlung der KHK zugelassen und stellt eine medikamentöse Option zur Behandlung der Angina pectoris dar [35]. Über die etablierten Effekte hinaus sind nicht alle, potentiell positiven Mechanismen einer Herzfrequenzsenkung geklärt. Die Reduktion arterieller Steifigkeit, vor allem die der herznahen, zentralen Gefäße, könnte langfristig zur Risikoreduktion bei Patienten mit bereits manifesten atherosklerotischen Manifestationen beitragen. Eine positive Beeinflussung arterieller Steifigkeit durch Senkung der Herzfrequenz würde entscheidend zur Erweiterung des Verständnisses um die protektiven, vaskulären Effekte einer Frequenzreduktion mit Ivabradin beitragen.

Die Wahl des Studienmedikamentes erfolgte vor dem Hintergrund der Tatsache, dass Ivabradin die einzige klinisch etablierte, herzfrequenzsenkende Substanz ist,

die keine Wirkungen auf die kardiale Kontraktilität und auf den Blutdruck ausübt. Ivabradin bietet daher die Möglichkeit, gezielt die Effekte und Auswirkungen der Herzfrequenz zu untersuchen.

## 2.3 Parameter vaskulärer Funktion

### 2.3.1 Fluss-abhängige Vasodilatation

Das Gefäßendothel ist eine einlagige Zellschicht, welches das Lumen von Blutgefäßen auskleidet. Die Endothelzellen bilden eine physikalische Barriere und modulieren den Gefäßtonus mittels vasokativer Substanzen wie Stickstoffmonoxid (NO), Endothelin-1 (ET-1) und Prostacyclin [36; 37]. Das intakte Endothel sichert das antithrombotische und antikoagulatorische Gleichgewicht im Gefäß und verringert den oxidativen Stress an der Gefäßwand [38]. Das Endothel kann auf eine Vielzahl von physikalischen Reizen reagieren, beispielsweise Scherkräfte. Als Antwort auf diese Scherkräfte erweitern sich die Blutgefäße, dieser Vorgang wird als Fluss-mediierte Vasodilatation (FMD) bezeichnet [39; 40]. Die endotheliale Dysfunktion tritt im Frühstadium der Atherosklerose als Ausdruck einer verminderten NO-Aktivität auf. Dadurch wird die Permeabilität des Endothels gesteigert und die Adhäsion und Migration von Monozyten begünstigt [41]. Die Endothelschädigung geht mit einem Entzündungsprozess einher. Abhängig vom Ausmaß der Schädigung finden sich auch systemisch erhöhte Werte inflammatorischer Marker im Serum wie CRP, Interleukin-6, MCP-1 und TNF  $\alpha$  [42]. Zusätzlich werden Adhäsionsmoleküle exprimiert, die eine Anheftung von Blutzellen an das Endothel ermöglichen, dazu gehören VCAM-1 und ICAM-1

## 2.3. PARAMETER VASKULÄRER FUNKTION

---

[43].

Im Rahmen der Früherkennung der Atherosklerose gewinnt die nichtinvasive Messung der Fluss-vermittelten Vasodilatation an Bedeutung [44]. Erstmalig wurde die Fluss-vermittelte Vasodilatation 1933 von A. Schretzenmeyer beschrieben [45]. Prinzipiell kann die FMD an jedem Leitungsgefäß bestimmt werden. Das am häufigsten eingesetzte Verfahren ist die Duplexsonographie im Bereich der A. brachialis [46]. Das zugrundeliegende Prinzip dieses nicht-invasiven Untersuchungsverfahrens ist die Bestimmung der Diameterzunahme der A. brachialis nach einer physiologischen Stimulation der NO-Synthese durch Steigerung der Fließgeschwindigkeit [47]. Hierzu wird der Durchmesser der A. brachialis im Bereich der Ellenbeuge sowohl unter Ruhebedingungen als auch im Anschluss an eine reaktive Hyperämie des distalen Versorgungsgebiets der A. brachialis bestimmt. Die reaktive Hyperämie wird durch fünfminütige Inflation einer am proximalen Unterarm angelegten Blutdruckmanschette auf suprasystolische Werte (50 mmHg über systolischem Ausgangswert) induziert. Nach Lösen der Blutdruckmanschette kommt es aufgrund einer ischämischen Vasodilatation der Widerstandsgefäße im Endstromgebiet zu einer Steigerung der Fließgeschwindigkeit im Bereich der Leitungsarterie, der Arteria brachialis [40]. Die Steigerung der Fließgeschwindigkeit ist mit einer Steigerung der Schubspannung verbunden, welche über eine vermehrte Freisetzung endothelialen Stickstoffmonoxids zu einer Dilatation der Arteria brachialis führt [48; 49]. Die Fluss-vermittelte Vasodilatation erreicht etwa 60-75 Sekunden nach Beendigung der Ischämie ihr Maximum [50].

In einem zweiten Untersuchungsschritt wird die endothelunabhängige Vasodilatation der A. brachialis nach sublingualer Gabe von 0,4 mg Glycerolnitrat (Nitro-

### 2.3. PARAMETER VASKULÄRER FUNKTION

---

lingual<sup>®</sup>) erfasst, um ein etwaiges vermindertes Ansprechen der glatten Gefäßmuskulatur auf NO ausschließen zu können, das neben einer reduzierten NO-Synthese des Endothels ebenfalls Ursache einer verminderten FMD sein kann [51; 52]. Die maximale Dilatation nach Glycerolnitratgabe wird nach vier Minuten bestimmt (NMD). Sowohl FMD als auch NMD werden als prozentuale Zunahme des Diameters in Relation zum Ausgangsdiameter in Ruhe angegeben [40].

Da etliche Faktoren die Fluss-medierte Dilatation beeinflussen können, sollte die Untersuchung unter reproduzierbaren Bedingungen erfolgen, um große Streuungen der FMD-Werte zu vermeiden und verlässliche Daten erfassen zu können [53]. Die Messung erfolgt morgens, nüchtern und unter konstanten Temperaturbedingungen. Die Temperatur nimmt einen maßgeblichen Einfluss auf den vaskulären Tonus und somit vermutlich auf die FMD [54; 55]. Es empfiehlt sich eine gründliche Medikamentenanamnese, da die FMD durch vasoaktive Substanzen negativ beeinflusst werden kann. Aus diesem Grund sollte die Einnahme vasoaktiver Medikamente am Vorabend sowie am Untersuchungsmorgen pausiert werden [56; 57]. Zu den Medikamenten, die zu einer Verbesserung der FMD führen, zählen Statine, ACE-Hemmer, L-Arginin, Antioxidantien, Östrogene, Folsäure u.a. [58-63]. Desweiteren sollten die Patienten am Untersuchungstag keinen Kaffee zu sich nehmen, da dieser zu einer milden Stimulation des autonomen Nervensystems beiträgt [64]. Rauchen führt zu einer akuten Verschlechterung der FMD, daher sollte am Untersuchungstag oder zumindest 1,5h vor der Messung darauf verzichtet werden [65; 66]. Der Durchmesser der A. brachialis hat eine entscheidende Auswirkung auf die FMD, so können bei großem Durchmesser vergleichbar gute Werte erzielt werden, wobei eine endotheliale Dysfunktion nicht ausgeschlossen werden kann [67].

## 2.3. PARAMETER VASKULÄRER FUNKTION

---

Bei einem gesunden Menschen beträgt die Fluss-medierte Dilatation  $> 6\%$ , wohingegen bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko die Fluss-medierte Dilatation eingeschränkt oder gar aufgehoben (FMD 0-6%) ist [68].

### 2.3.2 Arterielle Steifigkeit

#### 2.3.2.1 Pulswellengeschwindigkeit, Augmentationsindex

Die hämodynamischen Eigenschaften des arteriellen Systems werden häufig durch das stark vereinfachte Windkessel-Modell beschrieben [69]. Die großen Arterien haben zwei wesentliche Funktionen, zum einen leiten sie das Blut zu den Organen, zum anderen dämpfen sie den pulsatischen kardialen Ausfluss und wandeln ihn in einen kontinuierlichen Fluss um (Windkessel)[70]. Die Dämpfungsfunktion nimmt hierbei von proximal nach distal zunehmend ab [71]. Die Pulswellengeschwindigkeit (englisch pulse wave velocity, PWV) gibt die Geschwindigkeit an, mit der sich die Pulswelle vom Herzen in die Peripherie ausbreitet. Die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Pulswelle ist umgekehrt proportional zur Dehnbarkeit der Arterie (je steifer die Arterie, desto höher die PWV). Im Jahr 1922 veröffentlichten Bramwell und Hill eine Formel, die diese Beziehungen mathematisch beschreibt [72; 73]. Man unterscheidet zwischen peripherer und zentraler PWV. Ein Beispiel für die periphere PWV ist die Messung zwischen A. carotis und A. radialis (cr-PWV), wohingegen die zentrale PWV üblicherweise zwischen A. carotis und A. femoralis bestimmt wird (cf-PWV), entscheidend aber die Aorta beinhaltet [74]. Die periphere PWV ist in der Lage, Veränderungen an den peripheren Gefäßen vom muskulären Typ aufzudecken, während die zentrale PWV Veränderungen an den herznahen Arterien (Aorta) vom

### 2.3. PARAMETER VASKULÄRER FUNKTION

---

elastischen Typ dokumentieren kann [75]. In Querschnittsstudien konnte man einen Anstieg der cf-PWV von 0,4 m/s zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr nachweisen, und von 1,8 m/s zwischen dem 70. und 80. Lebensjahr, während die periphere PWV nur gering ansteigt (geringere mechanische Belastung). Die Bestimmung der cf-PWV wird derzeit als Goldstandard zur Bestimmung der arteriellen Gefäßsteifigkeit angesehen [76].

Mit dem SphygmoCor<sup>®</sup> (AtCor Medical, Sydney), einem stiftähnlichen Messinstrument, können sowohl Pulswellenanalyse als auch PWV-Messungen durchgeführt werden. Die Datengewinnung erfolgt nicht-invasiv durch die sogenannte Applanationstonometrie. Das Messinstrument, das an seinem vorderen Ende einen empfindlichen Drucksensor trägt, wird auf die zu untersuchende Arterie aufgesetzt und kann so Druckschwankungen der Arterie ableiten. Die PWV-Erfassung erfolgt durch sequenzielle Aufzeichnung der Pulswellen an A. carotis und A. radialis repektive A. femoralis. Die Messung erfolgt EKG-synchron. R-Zacken dienen als zeitlicher Bezugspunkt zu den beiden Einzelmessungen an Hals und Arm-/Leistenarterie. Die PWV wird aus der zeitlichen Differenz des Eintreffens der Pulswellen in Bezug zum räumlichen Abstand der Pulsableitorte berechnet (Abstand Jugulum - A. carotis, Jugulum - A. radialis/ A. femoralis in mm). Weil die Messungen nacheinander erfolgen, handelt es sich nicht um dieselbe, sondern um verschiedene Pulswellen, deren Einzelgeschwindigkeiten miteinander verrechnet werden [77].

Bei jungen Personen beträgt die PWV ca. 4-5 m/s in der Aorta asc., ca. 5-6 m/s in der Aorta abdominalis und ca. 8-9 m/s in der A. femoralis; bei 80-jährigen Personen kann die Carotis-Femoralis-PWV auf >12 m/s ansteigen. Somit ist die PWV ein Maß für die regionale arterielle Steifigkeit und lässt im Umkehrschluss auf



### 2.3. PARAMETER VASKULÄRER FUNKTION

---

die Elastizität des arteriellen Systems schließen [78].

Der Augmentationsindex ( $A_i(x)$ ) quantifiziert den Zeitpunkt und das Ausmaß der Pulswellenreflexion [79]. In der Systole entsteht durch Auswurf des Schlagvolumens eine Druckwelle (Puls), die mit der Pulswellengeschwindigkeit über das arterielle Gefäßsystem läuft. An Stellen der Impedanzänderung (Bifurkationen, insbesondere aber am Übergang von kleinen Arterien zu Arteriolen) wird die initiale Druckwelle reflektiert. Die reflektierte Pulswelle läuft retrograd nach zentral [80]. Bei jungen gesunden Patienten erreicht die reflektierte Welle die Aorta in der Diastole, *nach* Aortenklappenschluss, erhöht dadurch den diastolischen Blutdruck und fördert die (in der Diastole stattfindende) Koronarperfusion. Mit der altersabhängigen Zunahme der Gefäßgeschwindigkeit läuft die reflektierte Pulswelle schneller über den Gefäßbaum und erreicht die Aorta bereits in der Systole, *vor* Aortenklappenschluss. Durch den Summationseffekt beider Druckkurven wird nun der aortale systolische Blutdruck erhöht (kardiale Nachlast) und beeinträchtigt potenziell die Koronarperfusion [81]. Die Augmentation, bezogen auf den aortalen Pulsdruck, wird als Augmentationsindex bezeichnet und ist ein Maß für die zusätzliche Erhöhung des aortalen systolischen Blutdrucks durch die reflektierte Pulswelle. Auch hier kommt dem Endothel eine besondere Bedeutung zu, welches die Pulswellenreflexion durch Dilatation (L-Arginin-NO-System) der glatten Gefäßmuskulatur beeinflusst [82]. Darüber hinaus unterliegt der Augmentationsindex einer Vielzahl von anthropometrischen und hämodynamischen Einflussgrößen, wie Alter, Körpergröße, Blutdruck, Herzfrequenz und Geschlecht. Die Herzfrequenz steht in einem umgekehrt proportionalem Verhältnis zur Augmentation. Bei zunehmender Herzfrequenz verkürzt sich die Systolendauer und führt dadurch zu einem relativen späteren Einfall der reflektierten

### 2.3. PARAMETER VASKULÄRER FUNKTION

---

Pulswelle in die Diastole. Hierdurch sinkt der Augmentationsindex bei steigender Herzfrequenz und steigt analog bei einer Herzfrequenzsenkung <sup>[83]</sup>. Der Augmentationsindex ist kein alleiniger Parameter der arteriellen Gefäßsteifigkeit, sondern integriert als komplexe Größe eine Vielzahl physiologischer Einflussfaktoren.

Mit der Technik der Pulswellenanalyse (PWA) wird der Inflektionspunkt identifiziert (jener Punkt, an dem die reflektierte Druckwelle wieder in der aufsteigenden Aorta eintrifft). Der Druckanstieg vom Inflektionspunkt zum maximalen SBP heißt „Augmentation Pressure“ (AP = Druckerhöhung), das Verhältnis dieses AP zum Pulsdruck Augmentationsindex ( $Ai(x)$ ).

## 2.3. PARAMETER VASKULÄRER FUNKTION

### 2.3.2.2 Aortale Pulswelle

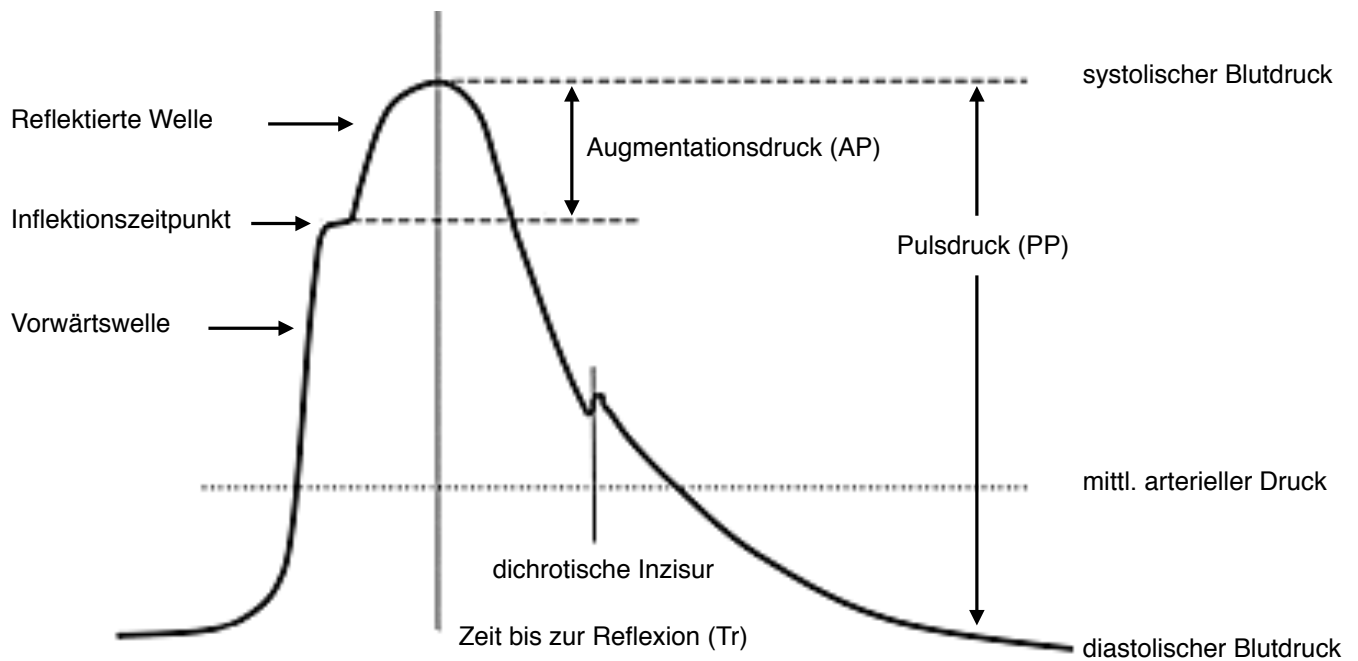


Abbildung 2: Schematische Darstellung einer aortalen Pulswelle reproduziert durch das SphygmoCor<sup>®</sup> System durch Applanationstonometrie der Arteria Radialis

## 2.3. PARAMETER VASKULÄRER FUNKTION

---

### 2.3.2.3 Einflussgrößen des Augmentationsindex

Einflussgröße	Bemerkung
Alter	Der Augmentationsindex ( $A_i(x)$ ) steigt mit zunehmendem Lebensalter, als Folge der Zunahme und Beschleunigung der Pulswellenreflexion, an
Körpergröße	Der $A_i(x)$ steht in negativem Verhältnis zur Körpergröße, da bei größeren Menschen die reflektierte Pulswelle später in die aortale Druckkonfiguration einfällt und somit zu einer geringeren Augmentation führt
Geschlecht	$\varphi > \sigma$ : unabhängig von der Körpergröße haben Frauen eine durchschnittlich 6% höhere Augmentation als Männer
Herzfrequenz	Mit steigender Herzfrequenz verkürzt sich der Herzzyklus. Die kürzere Systolendauer führt dadurch zu einem relativen späteren Einfall der reflektierten Pulswelle in die Diastole und einer Abnahme des $A_i(x)$ . Mit Senkung der Hf um 10 Schläge/min hingegen steigt der $A_i(x)$ um etwa 4%, da die Pulswelle die Aorta noch in der Systole erreicht

Tabelle 4: Einflussgrößen des Augmentationsindex

### 2.3.3 Aortale Distensibilität

Die thorakale Aorta spielt eine wichtige Rolle im kardiovaskulären System. Ihre elastischen Wandeigenschaften transformieren den pulsatilen Auswurf des Herzens in einen kontinuierlichen Blutfluss [84; 85]. Kardiale Erkrankungen gehen häufig mit einer erhöhten Steifigkeit der Gefäße einher, an der Aorta kann sich eine Ektasie finden, sowie eine Beeinträchtigung der bioelastischen Funktionen [86]. Die aortale Distensibilität und zyklische zirkumferentielle Deformation der Aorta ascendens sind zwei Parameter, die eng mit den bioelastischen Funktionen der Aorta in Zusammenhang stehen und Ausdruck der aortalen Wandelastizität sind [76]. Seit einigen Jahren gewinnt die nicht-invasive Bildgebung in der Kardiologie an Bedeutung. Die Quantifizierung der aortalen Distensibilität, sowie der zyklischen zirkumferentiellen Deformation kann mittels MR-Tomographie bestimmt werden [87].

### 2.3.4 Marker für Inflammation und endotheliale Dysfunktion

Als inflammatorischer Prozess, sowohl lokalisiert in der Gefäßwand als auch systemisch, ist die Atherosklerose durch eine vermehrte Expression inflammatorischer Marker gekennzeichnet [88]. Es konnte ein positiver Zusammenhang zwischen erhöhten Plasma-/ Serumwerten inflammatorischer Marker (wie C-reaktives Protein, IL-6 und TNF  $\alpha$ ) und dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse gezeigt werden [43]. Verschiedene Krankheitsbilder, bei denen eine systemische Entzündung auftritt, sind mit atherosklerotisch bedingten Komplikationen assoziiert [89].

### **2.3. PARAMETER VASKULÄRER FUNKTION**

---

Da die Endotheldysfunktion zu einer Atherosklerose führt, und somit zu einer verminderten Produktion von NO, das seinerseits antiinflammatorische Effekte aufweist, kommt es zusätzlich zu einer vermehrten Expression endothelständiger Adhäsionsmoleküle (ICAM-1, VCAM-1), sowie von MCP-1 [90].

## 2.4 Fragestellung

Die Effekte einer pharmakologischen Herzfrequenzreduktion auf die vaskuläre Funktion, insbesondere die vaskuläre Steifigkeit und die Endothelfunktion sind bislang noch nicht abschließend geklärt.

Experimentelle Untersuchungen weisen auf direkte, durch die Herzfrequenz vermittelte vaskuläre Effekte hin. Insbesondere scheint eine positive Assoziation zwischen Herzfrequenz und vaskulärer Steifigkeit zu bestehen.

Vor diesem Hintergrund ergeben sich folgende Fragestellungen:

- Hat die gezielte Herzfrequenzreduktion durch Ivabradin einen Einfluss auf die Endothelfunktion?
- Welche Effekte hat die Herzfrequenzreduktion auf die vaskuläre Steifigkeit, gemessen an den Parametern Augmentationsindex und Pulswellengeschwindigkeit?
- Welchen Einfluss hat die Herzfrequenzreduktion auf die aortale Distensibilität?
- Welche Effekte hat die Herzfrequenzreduktion auf die Expression inflammatorischer Marker und der Adhäsionsmoleküle ICAM-1 und VCAM-1?

## **3 Material und Methoden**

### **3.1 Material**

#### **3.1.1 Blut und Urinproben**

Den Studienteilnehmern wurden zu drei Zeitpunkten (zu Beginn (V1), nach sechs Monaten (V3) und nach 12 Monaten (V5)) Blut- und Urinproben abgenommen. Die Abnahme erfolgte zu gleichen Bedingungen, zwischen 07h00 und 8h00, die Studienteilnehmer waren zu diesem Zeitpunkt nüchtern. Hierbei wurden jeweils drei Monovetten Serum-Blut, drei Monovetten Lithium-Heparin-Blut, zwei Monovetten EDTA-Blut, sowie eine Urinprobe entnommen. Das Blut wurde fünf Minuten bei 4000 Umdrehungen zentrifugiert (3345g), hiervon 1 mL abpipettiert. Die Patientenproben wurden bei -80°C zwischengelagert. Ohne Zentrifugation wurden 2 mL Urin ebenfalls bei -80°C eingefroren.



**3.1.2 Geräte und Analysesysteme**

<b>Geräte</b>	<b>Firma, Standort</b>
Pulswellenanalyse-System, SphygmoCor®	AtCor Medical, West Ryde Australien
Oberarmblutdruckmessgerät Omron, 705 IT intelli sense®	Omron Healthcare, Kyoto Japan
Ultraschallgerät GE Vivid-i	General Electric Healthcare, Niskayuna USA
Schallkopf 12L RS GE	General Electric Healthcare, Niskayuna USA
Zentrifuge Thermo Megafuge 1.0R	Heräus, Hanau Deutschland
Pipetten	Eppendorf, Hamburg Deutschland
ELISA-Reader, Titertek multiscan MCC/340	Labsystem, Frankfurt Deutschland
Blutdruckmanschette	Boso, Jungingen Deutschland
Vortex Genie 2	Scientific Industries, New York USA

Tabelle 5: Geräte und Analysesysteme

#### 3.1.3 Materialien

Materialien	Firma, Standort
ELISA	
CRP (R&D Systems DCRP00)	R&D Systems, Minneapolis USA
IL 6 (R&D Systems HS600B)	R&D Systems, Minneapolis USA
ICAM (R&D Systems DCD540)	R&D Systems, Minneapolis USA
TNF $\alpha$ (R&D Systems HSTA00D)	R&D Systems, Minneapolis USA
MCP1 (eBioscience 88-7399-22)	eBioscience, San Diego USA
VCAM (eBioscience BMS232)	eBioscience, San Diego USA
Serum-Monovette	Sarstedt, Nümbrecht Deutschland
Lithium-Heparin-Monovette	Sarstedt, Nümbrecht Deutschland
EDTA-Monovette	Sarstedt, Nümbrecht Deutschland
Urin-Monovette	Sarstedt, Nümbrecht Deutschland
Einmalpipette	Eppendorf, Hamburg Deutschland Dickinson, Heidelberg Deutschland

Tabelle 6: Materialien

## **3.2 Methoden**

### **3.2.1 Fluss-medierte Vasodilatation (FMD)**

#### **3.2.1.1 Untersuchungsablauf**

Die Endothelfunktion wurde mit Hilfe der endothelabhängigen Dilatation der A. brachialis mittels hochauflösenden Ultraschalls (12 MHz) quantifiziert. Die Studienteilnehmer erhielten an insgesamt drei Studienvisiten eine Untersuchung der A. brachialis. Alle Untersuchungen wurden in einem klimatisierten Raum bei 23°C Raumtemperatur zwischen 07h00 und 08h00 durchgeführt. Die Studienteilnehmer waren zu diesem Zeitpunkt nüchtern.

Die Untersuchung erfolgte am liegenden Patienten mit nach rechts ausgelagertem Arm, nach zehnminütiger Ruhephase wurde der Blutdruck nicht-invasiv nach Riva-Rocci gemessen. Danach wurde die A. brachialis duplexsonographisch aufgesucht, mit Hilfe des CW-/ sowie PW-Dopplers konnte die richtige Lokalisation sichergestellt werden. Nach Auffinden eines geeigneten Abschnitts der A. brachialis, wurde die Schallkopfposition markiert. Um die Reproduzierbarkeit der Untersuchung zu gewährleisten, eignet sich die Orientierung an anatomischen Landmarkern. Im nächsten Schritt erfolgte die EKG-getriggerte Aufzeichnung der A. brachialis, da für die spätere Auswertung die enddiastolischen Diameterwerte benötigt wurden, sowie die Bestimmung der Fließgeschwindigkeit mittels PW (Pulsed-wave) Doppler. Die Bestimmung des Durchmessers der Arteria brachialis im Bereich der Ellenbeuge erfolgte anhand von Längsschnitten. Diese wurden mit Hilfe eines hoch-

auflösenden 12 MHz Linear Array Schallkopfes (12 L RS, General Electric Healthcare, Niskayuna USA) aufgezeichnet. Zur Ermittlung des Diameters wurde jeweils eine Bildschleife aufgenommen, die sich aus ca. 60 Einzelbildern zusammensetzt und dadurch 3-4 Herzzyklen umfasst. Parallel dazu wurde das kontinuierlich mitlaufende EKG aufgezeichnet, um eine EKG-gesteuerte Vermessung des Arterienradius zu ermöglichen. Anschließend wurde eine am proximalen Unterarm platzierte Blutdruckmanschette für 5 Min auf suprasystolische Werte insuffliert. Unmittelbar nach Lösen der Manschette wurden dopplersonographisch die Fließgeschwindigkeit (innerhalb von 10 s), sowie der Durchmesser (nach 45 s, 60 s, 75 s) während der reaktiven Hyperämie gemessen. Hiernach erfolgte eine zehnmünütige Ruhephase, vor sublingualer Nitroapplikation. Vier Minuten nach Glycerolnitratgabe wurden erneut Fließgeschwindigkeit und Durchmesser erfasst. Nach Transfer des Bildmaterials vom Ultraschallgerät auf den Computer wurden die Bilder in die zur Auswertung verwendete Software (Brachial Analyser) importiert. Die Auswertung erfolgte vor Entblindung der Studienpopulation. Zur Ermittlung des Durchmessers wurde der zu vermessende Gefäßabschnitt manuell markiert. Nach Kalibrierung anhand von gespeicherten Eichmarken wurden die Gefäßwände automatisch detektiert und farbig angezeigt. Die farbig markierten Begrenzungen der Gefäßwand wurden auf Übereinstimmung mit dem Ultraschallbild überprüft.

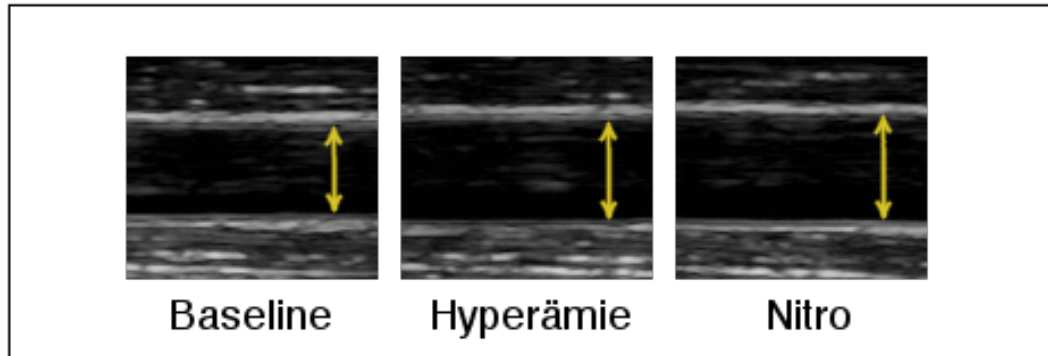


Abbildung 3: Sonographische Darstellung der Arteria brachialis im Rahmen der FMD-Messung

### 3.2.1.2 Protokoll zur Messung der Fluss-vermittelten Dilatation der A. brachialis

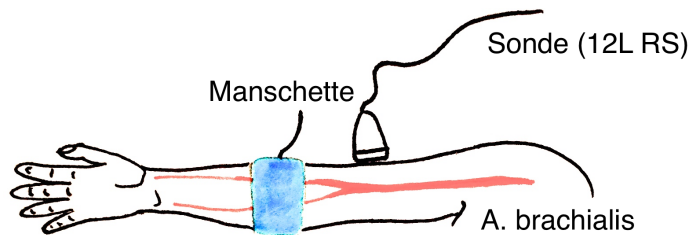


Abbildung 4: Versuchsaufbau

Messung der endothelabhängigen Dilatation (FMD)	
Ruhephase (10 Min)	Patient in liegender Position, 30° Oberkörperhochlage, an EKG anschliessen, RR rechtsseitig messen
	Blutdruckmanschette an rechts ausgelagertem Arm positionieren (Position des Cuffs 1-2 cm distal der Ellenbogenfalte)
	Aufsuchen der A. brachialis mittels Ultraschallgerät (GE Vivid-i), mit Hilfe der 12L RS Sonde und Markierung der Schallkopfposition
Baselinemessung	Markierung 1 setzen, PW-Doppler + Loop
Ischämie (5 Min)	Inflation mind. 50 mmHg über systolischem RR
Postischämie-Messung	Markierung 2 setzen, Cuff öffnen und innerhalb von 15 s PW-Doppler
	Loop über 10 Sekunden, Start bei 45 s (60 s, 75 s)
Wichtig: jeweils Foto ausdrucken zur Reorientierung für Folgemessung, Orientierung an anatomischen Landmarkern	

Tabelle 7: Protokoll zur FMD-Messung

### 3.2.1.3 Protokoll zur Messung der nitro-medierten Dilatation der A. brachialis

Messung der endothelunabhängigen Dilatation (NMD)	
Ruhephase (10 Min)	
Baselinemessung	Markierung 3 setzen (PW + Loop), anschließend Nitroapplikation (0,4 mg s.l.)
Messung max. Dilatation	Markierung 4 setzen (PW + Loop nach 4 Min)
Wichtig: <i>jeweils Foto ausdrucken zur Reorientierung für Folgemessung, Orientierung an anatomischen Landmarkern</i>	

Tabelle 8: Protokoll zur NMD-Messung

Die FMD und NMD werden wie folgt berechnet und sind ein Ausdruck der Vasodilatation in Prozent:

$$FMD = \frac{\text{Hyperämiedurchmesser} - \text{Ausgangsdurchmesser}}{\text{Ausgangsdurchmesser}} * 100$$

$$NMD = \frac{\text{Nitroglyzerindurchmesser} - \text{Ausgangsdurchmesser}}{\text{Ausgangsdurchmesser}} * 100$$

Außerdem wird der Quotient FMD/NMD berechnet und als FMD-Index bezeichnet.

### 3.2.2 Pulswellenanalyse und Pulswellengeschwindigkeit

#### 3.2.2.1 Untersuchungsablauf

Die Erfassung der Pulswellengeschwindigkeit sowie die Pulswellenanalyse erfolgten applanationstonometrisch mithilfe des SphygmoCor<sup>®</sup> (AtCor Medical, Sydney, Australien), an insgesamt drei Studienvisiten. Die Untersuchungen wurden in einem klimatisierten Raum bei 23°C Raumtemperatur zwischen 07h00 und 08h00 durchgeführt. Die Studienteilnehmer waren zu diesem Zeitpunkt nüchtern. Die Untersuchung erfolgte am liegenden Patienten. Im Vorfeld wurden einige Daten, die zur Auswertung benötigt werden, wie Name, Geburtsdatum, Größe und Gewicht, erhoben. Nach zehnminütiger Ruhephase erfolgte dreimalig eine Blutdruckmessung linksseitig mit einem Oberarmblutdruckmessgerät der Firma Omron, 705 IT intellisense<sup>®</sup>, um anschließend den Mittelwert zu erheben.

Auf der jeweils abzuleitenden Arterie (A. radialis, A. carotis, A. femoralis) wird mit leichtem Druck der stiftgroße und hochauflösende Tonometer aufgesetzt. Die Blutdruckänderungen in der Arterie werden an den Sensor weitergegeben und somit die Pulswelle über 30 Sekunden aufgezeichnet. Die Kalibrierung der Pulswellen erfolgt über den an der A. brachialis gemessenen Blutdruck.

Die Pulswellenanalyse (PWA) erfolgt durch Aufzeichnung der Pulswellen an der A. radialis, anhand derer die aortale Pulswelle generiert werden kann. Die peripher aufgezeichnete Pulswelle wird in ihre einzelnen Komponenten zerlegt und mithilfe einer Transferfunktion, basierend auf der Fourier-Analyse, können daraus die Kom-



ponenten der zentralen Wellenform reproduziert werden. Aus diesen wird schließlich die aortale Pulswelle synthetisiert [91].

Die PWA liefert zwei wesentliche Parameter, den Augmentationsdruck (AP, Augmentation Pressure) in mmHg, der der aortalen Blutdruckamplitude entspricht, sowie den Augmentationsindex (Ai(x)), der ein Maß für die Zunahme des zentralen aortalen Drucks, als Ausdruck erhöhter Pulswellenreflexion, ist. Aufgrund der Herzfrequenzabhängigkeit wird der Ai(x) als standardisierter Wert angegeben, umgerechnet auf eine Herzfrequenz von 75 Schlägen/Min. Ein valides, reproduzierbares Ergebnis liegt bei einem Qualitätsindex (Operator Index)  $> 90$  vor.

Die Messung der Pulswellengeschwindigkeit (PWV) erfolgt durch Aufzeichnung der Pulswellen über 20 Sekunden an der A. carotis und der A. radialis respektive der A. femoralis. Simultan erfolgt die Ableitung eines 3-Kanal-EKG, zwecks zeitlicher Koordination. Zur Bestimmung der Wegstrecke dient die Distanzmessung in mm vom Jugulum zur jeweiligen Arterie, die sich später in der Formel

$$PWV(m/s) = \frac{Strecke(m)}{\Delta t(s)}$$

wiederfindet. Ein valides, reproduzierbares Ergebnis liegt bei einer SD  $< 5\%$  vor.

### 3.2.2.2 Protokoll zur Pulswellenanalyse

Pulswellenanalyse (PWA)	
Ruhephase (10 min)	Patient in liegender Position, 30° Oberkörperhochlage, an EKG anschliessen, anthropometr. Daten (Größe, Gewicht)
	RR links dreimalig messen
	Eingabe Größe, Gewicht, RR
	Palpatorisches Aufsuchen der A. radialis
PWA	Tonometrische Aufzeichnung über 30 s
Valides Ergebnis: <i>Operator Index</i> > 90, <i>SD</i> < 5%	

Tabelle 9: Protokoll zur Pulswellenanalyse

### 3.2.2.3 Protokoll zur Messung der Pulswellengeschwindigkeit

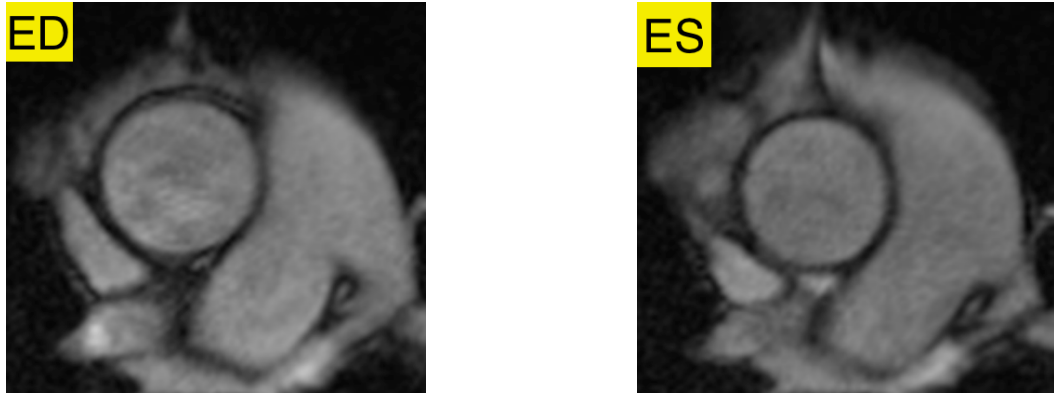
Pulswellengeschwindigkeit (PWV)	
PWV car-rad	Patient in liegender Position, 30° Oberkörperhochlage, EKG
	Eingabe Größe, Gewicht, RR
	Messung (Abstände in mm) Jugulum - A. carotis/ A. radialis
	Tonometrische Aufzeichnung A. carotis über 20 s
	Tonometrische Aufzeichnung A. radialis über 20 s
PWV car-fem	Messung (Abstände in mm) Jugulum - A. carotis/ A. femoralis
	Tonometrische Aufzeichnung A. carotis über 20 s
	Tonometrische Aufzeichnung A. femoralis über 20 s
Valides Ergebnis: <i>SD</i> < 5%	

Tabelle 10: Protokoll zur Pulswellengeschwindigkeit

### 3.2.3 Aortale Distensibilität und zirkumferentielle Deformation

Alle MRT-Untersuchungen wurden an einem 1,5 Tesla Scanner (Aera 1,5 T, Siemens Healthcare, Erlangen Deutschland) mit einer Phased-Array-Spule für kardiale Bildgebung durchgeführt. Hierzu wurden Cine-SSFP-Sequenzen senkrecht zur Aorta ascendens auf Höhe der rechten Pulmonalarterie ( $TR / TE = 58,1 / 1,3$  ms,  $FA = 60^\circ$ ,  $FOV = 20 \times 20$  cm,  $Matrix = 192 \times 192$ ) sowie flusssensitive Phasenkontrastsequenzen ( $TR / TE = 42,8 / 3,1$  ms,  $FA = 20^\circ$ ,  $FOV = 20 \times 30$  cm,  $Matrix = 192 \times 192$ ) mittels retrospektivem EKG-Gating akquiriert. Die Auswertung der Bilder erfolgte mittels einer computergestützten MRT-Software (Syngo.via, Siemens Healthcare, Erlangen Deutschland). Zur Berechnung der aortalen Distensibilität wurden die Flächen ( $A$ ) in  $cm^2$  auf Höhe der Aorta ascendens, aus zweidimensionalen Cine-Bildern, sowohl endsystolisch als auch enddiastolisch bestimmt, sowie der Pulsdruck  $PP = SBD - DBD$  in mmHg [92].

$$\text{Distensibilität } (10^3 mmHg^{-1}) = \frac{A_{sys} - A_{dia}}{A_{dia} * PP}$$



(a) ED

(b) ES

Abbildung 5: Repräsentative Ausschnitte der Aorta ascendens auf Höhe des Pulmonalishauptstamms. ED=enddiastolisch, ES=endsystolisch.

Physikalisch betrachtet stellt die thorakale Aorta einen Zylinder dar, auf den verschiedene Kräfte einwirken, unter anderem Scherkräfte. Die elastischen Eigenschaften befähigen die Aorta sich während der Systole auszudehnen und während der Diastole wieder ihren Ursprungsdiameter einzunehmen. Diese transversale Ausbreitungseigenschaft wird auch (zyklische) zirkumferentielle Deformation genannt. In die Formel für die zirkumferentielle Deformation nach Green-Lagrange (englisch circumferential cyclic strain) gehen der enddiastolische und endsystolische Umfang ( $U$ ) der Aorta in cm ein [93].

$$\text{Zirkumferentielle Deformation} = \frac{1}{2} * \left( \left( \frac{U_{sys}}{U_{dia}} \right)^2 - 1 \right)$$

### 3.2.4 ELISA

Die Quantifizierung der Marker für Inflammation und endotheliale Dysfunktion erfolgte mittels kommerziell verfügbarer ELISA, denen die Methode des enzymgekoppelten Immunadsorptionstest (Enzyme Linked Immunosorbent Assay - ELISA) zugrunde liegt. Dieser zeichnet sich dadurch aus, dass ein Enzym chemisch mit einem Antikörper oder Antigen gekoppelt wird. Dabei bindet man das Antigen an eine Mikrotiterplatte und testet die Anlagerung des markierten Antikörpers. Die Antikörperbindung wird dann mit Hilfe einer enzymatischen Reaktion, die ein farbloses Substrat in ein farbiges Produkt umwandelt, dargestellt. Schließlich wird die Extinktion mit einem Photometer (ELISA-READER) bestimmt [94].

Für die Versuche wurden ELISA der Firmen eBioscience und RD Systems verwendet. Die im Verhältnis 2:1 verdünnten Patientenproben wurden bei Raumtemperatur für 60 Minuten auf einer vorbeschichteten Mikrotiterplatte inkubiert. Nach dem Auswaschen der ungebunden Bestandteile der Probe, erfolgte der Nachweis mit einem weiteren (Peroxidase-konjugierten) monoklonalen Antikörper. Danach erfolgte ein weiterer Waschschrift, um das überflüssige Konjugat zu entfernen. Für die letzte Reaktion wurde das chromogene Substrat Tetramethylbenzidin und darauffolgend eine Stopp-Lösung hinzugegeben. Der dabei entstehende Farbumschlag, dessen Intensität proportional zur Antigenkonzentration ist, wurde im Spektrophotometer bei 450 nm gemessen.

### 3.2.5 Statistische Auswertung

Zum Vergleich der Stichproben, als auch für eine interindividuelle Auswertung bei einem Cross-over-Design, wurden gepaarte t-Tests und ANOVA-Tests (engl.: *analysis of variance*, ANOVA) durchgeführt. Die Varianzanalyse stellt in ihrer einfachsten Form eine Alternative zum t-Test dar. Als Post-hoc-Test dienten der Tukey-B und der Student-Newman-Keuls-Test. Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % wird  $p < 0,05$  als statistisch signifikant definiert.

#### 3.2.5.1 Monitoring der Adhärenz

Die Medikamententreue der Patienten wurde anhand der zurückgegebenen Studienmedikation berechnet. Die Studienteilnehmer erhielten zu zwei Zeitpunkten einen Tablettenvorrat für sechs Monate (372 Tabletten, morgendliche und abendliche Gabe). Die Adhärenz wurde sowohl für die Behandlung mit Placebo als auch mit Ivabradin bestimmt.

$$\text{Adhärenz} = \frac{\text{Tablettenvorrat} - \text{zurückgegebene Medikation}}{\text{Tablettenvorrat}} * 100$$

## 4 Studienpopulation

### 4.1 Rekrutierung

Hauptkriterien zur Auswahl des Patientenkollektivs waren eine angiographisch nachgewiesene koronare Herzerkrankung in Verbindung mit einer Herzfrequenz von über 70 Schlägen pro Minute ( $Hf > 70/\text{min}$ ). Hierbei wurden von Oktober 2012 - Juni 2014 täglich die Berichte der Herzkatheteruntersuchungen am Universitätsklinikum des Saarlandes (UKS) eingesehen, um auf Patienten mit KHK aufmerksam zu werden. Geeignete Patienten wurden noch während ihres Krankenhausaufenthalts kontaktiert, um ihnen die Möglichkeit einer Studienteilnahme zu unterbreiten. Basierend auf den Ein- und Ausschlusskriterien fand der Studieneinschluss, nach schriftlichem Einverständnis, statt.

### 4.2 Studieneinschlüsse

Im nachfolgenden Flussdiagramm sind diejenigen Patienten aufgeführt, die über die Studie aufgeklärt worden sind, wovon letztendlich 26 eingeschlossen werden konnten. Insgesamt wurden 179 Patienten über eine mögliche Studienteilnahme informiert (127 männlich, 52 weiblich), 47 wurden zur Basisvisite (V1) eingeladen, während 132 ablehnten. Zu V1 erschienen 34 Patienten, wovon 26 Patienten eingeschlossen werden konnten, da sich nachträglich Gründe ergaben, die eine Studienteilnahme

## 4.2. STUDIENEINSCHLÜSSE

ausschlossen. Drei Patienten brachen die Studie vorzeitig ab. Hierbei wurde bei einem Patienten ein Malignom diagnostiziert, zwei weitere Patienten lehnten die weitere Studienteilnahme ab. Die Abbruchrate entspricht 11,54%, was unter dem erwarteten Wert von 20% für einen Studienabbruch lag.

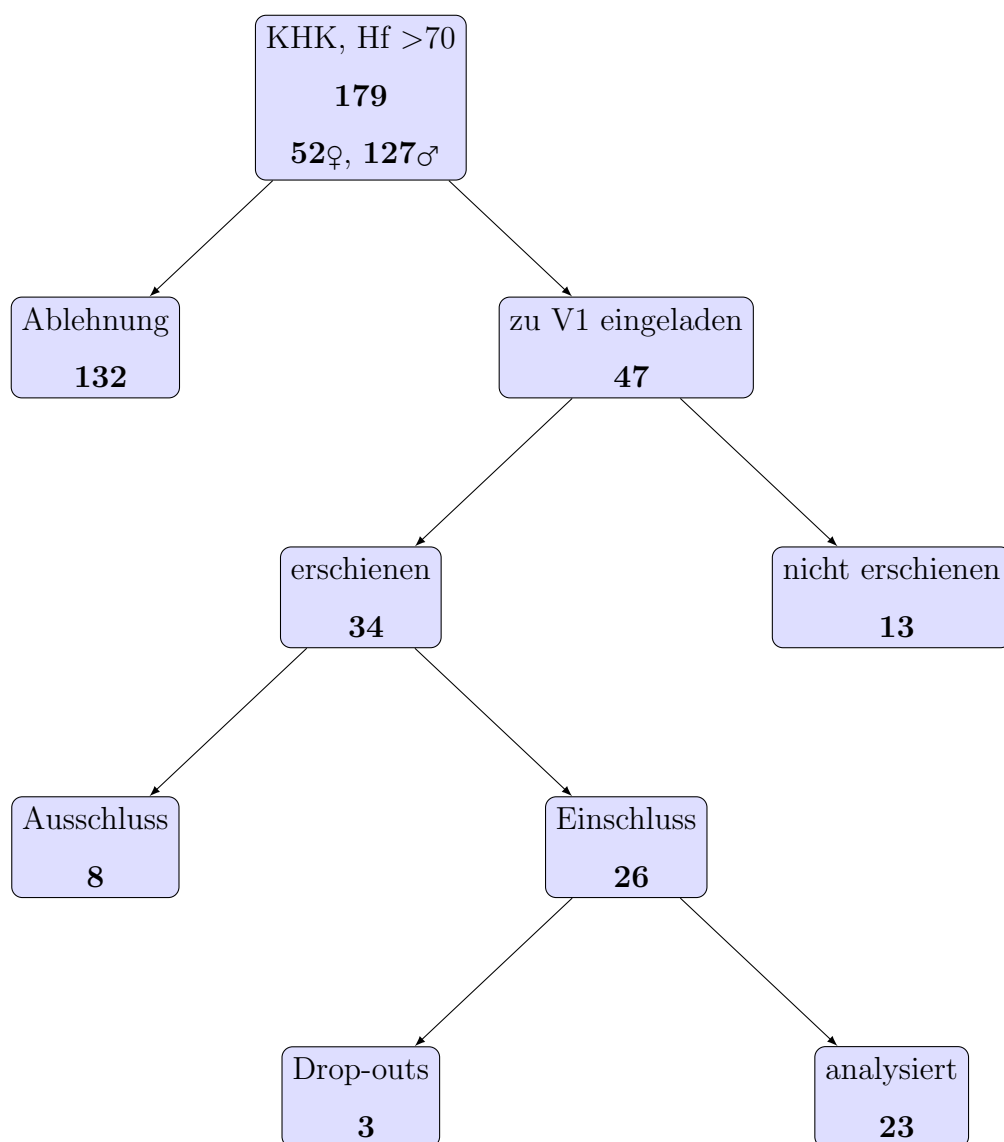


Abbildung 6: Einschlussprofil



## 4.3 Basischarakteristika

Es wurden 19 männliche Patienten und 7 weibliche Patientinnen in die Studie eingeschlossen. In die finale Auswertung flossen Daten von 23 Studienteilnehmern ein (18 männlich, 5 weiblich). Das Durchschnittsalter betrug  $62,39 \pm 9,40$  Jahre und der mittlere BMI  $29,29 \pm 4,73$  kg/m<sup>2</sup>. Die Studienpopulation wies ein ausgeprägtes kardiovaskuläres Risikoprofil auf, 96,15 % (n = 25) wiesen eine medikamentös eingestellte arterielle Hypertonie auf, 92,31% (n = 24) eine Dyslipoproteinämie, die mit einem Statin therapiert wurde, 65,38% (n = 17) wiesen eine positive Nikotinanamnese auf, 15,38% (n = 4) mit COPD Stadium GOLD II. 15,38% (n = 4) hatten eine Hyperurikämie.

Desweiteren hatten alle Patienten (n = 26) eine chronisch stabile koronare Herzkrankung (angiographisch nachgewiesen, sowie typische pectanginöse Beschwerden). Die Herzfrequenz bei Studieneinschluss lag bei  $79,74 \pm 7,19$  bpm, 73,07% (n = 19) der Studienteilnehmer waren bereits mit einem Betablocker behandelt, bei den übrigen Teilnehmern bestand eine Kontraindikation für eine Betablockertherapie (Asthma bronchiale, periphere arterielle Verschlusskrankheit). Der Blutdruck lag bei  $137,87 \pm 18,42$  mmHg systolisch und  $80,13 \pm 11,47$  mmHg diastolisch. 96,15% (n = 25) erhielten ein Präparat zur Thrombozytenaggregationshemmung.

Zwei Patienten litten an einem Tremor (M. Parkinson, medikamenteninduzierter Tremor), was eine Pulswellenuntersuchung unmöglich machte. Die Erhebung des Augmentationsindex sowie der Pulswellengeschwindigkeit erfolgte deshalb nur bei 21 Studienteilnehmern.

### 4.3. BASISCHARAKTERISTIKA

---

Die Patientencharakteristika sind als Anzahl der Patienten (Prozent) bzw. als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben.

#### 4.3.1 Patientencharakteristika Baseline

<b>Eckdaten</b>	
Alter	61,77 $\pm$ 9,40
min. Alter	51
max. Alter	82
Geschlecht (männlich/weiblich)	19 / 7
Raucher (%)	17 (65,38 %)
BMI, kg/m <sup>2</sup>	29,29 $\pm$ 4,73
CCS I (%)	10 (38,46 %)
CCS II (%)	16 (61,64 %)
<b>Begleiterkrankungen</b>	
Arterielle Hypertonie (aHT) (%)	25 (96,15 %)
Hyperlipoproteinämie (HLP) (%)	24 (92,31 %)
COPD GOLD II (%)	4 (15,38 %)
Hyperurikämie (%)	4 (15,38 %)
Asthma (%)	3 (11,54 %)
Asymptomatische pAVK (%)	1 (3,85 %)
<b>Kardiologische Parameter</b>	
Einschlussherzfrequenz, bpm	80,15 $\pm$ 7,52
Systolischer Blutdruck, mmHg	137,87 $\pm$ 18,42

### 4.3. BASISCHARAKTERISTIKA

---

Diastolischer Blutdruck, mmHg	80,13 $\pm$ 11,47
<b>Begleitmedikation</b>	
$\beta$ -Blocker (%)	19 (73,07 %)
Metoprolol (%)	10 (38,46 %)
Bisoprolol (%)	8 (30,77 %)
Nebivolol (%)	1 (3,85 %)
ACE-Hemmer/ Angiotensin-Rezeptor-Blocker (%)	25 (96,15 %)
Calciumkanalblocker (%)	4 (15,38 %)
Diuretika (%)	15 (57,69 %)
Thrombozytenaggregationshemmer/ Antikoagulantien (%)	25 (96,15 %)
Statine (%)	24 (92,31 %)
Nitrate (%)	3 (11,54 %)

Tabelle 11: Patientencharakteristika.

Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung oder  $n$  (%)

## 5 Ergebnisse

Die Datenerhebung erfolgte über 12 Monate bei insgesamt 5 Studienvisiten (V1-V5) in dreimonatigem Abstand. Hierbei fielen die Visiten V1, V3 und V5 umfangreicher aus (FMD-Messung der A. brachialis, Pulswellenuntersuchung, MRT, Blutentnahmen) während bei V2 und V4 lediglich die Vitalparameter evaluiert wurden. Alle Studienteilnehmer erhielten eine persönliche ID (Identifikationsnummer), die fortlaufend vergeben wurde, ID 01-26. ID 02 wurde im Verlauf der Untersuchung aufgrund der Ausschlusskriterien aus der Studie ausgeschlossen, ID 19 und 21 brachen die Studie vorzeitig ab, so dass Daten von 23 Patienten in die finale Analyse einfließen. Sämtliche Untersuchungen wurden jeweils von einem Untersucher durchgeführt, die Datenauswertung erfolgte verblindet nach Studienabschluss.

### 5.1 Effekte von Ivabradin auf die Vitalparameter

Die Vitalparameter wurden zu jeder Studienvisite bestimmt. Zur Evaluation der Herzfrequenz diente ein 12-Kanal-EKG, der Blutdruck wurde oszillometrisch gemessen. Somit ergaben sich für Puls und Blutdruck mindestens fünf Einzelmessungen pro Patient.

## 5.1. EFFEKTE VON IVABRADIN AUF DIE VITALPARAMETER

### 5.1.1 Auswertung der Herzfrequenz

Bei Studieneinschluss lag die Herzfrequenz im Mittel bei  $74,48 \pm 8,69$  bpm. Die Behandlung mit Ivabradin führte im Vergleich mit der Placebogruppe zu einer Reduktion der Herzfrequenz um 11,42 Schläge (16,27%). Im Vergleich zur Herzfrequenz zum Zeitpunkt der Baselinevisite zeigte sich in der Placebogruppe eine um 4,28 Schläge (5,75%) niedrigere Herzfrequenz.

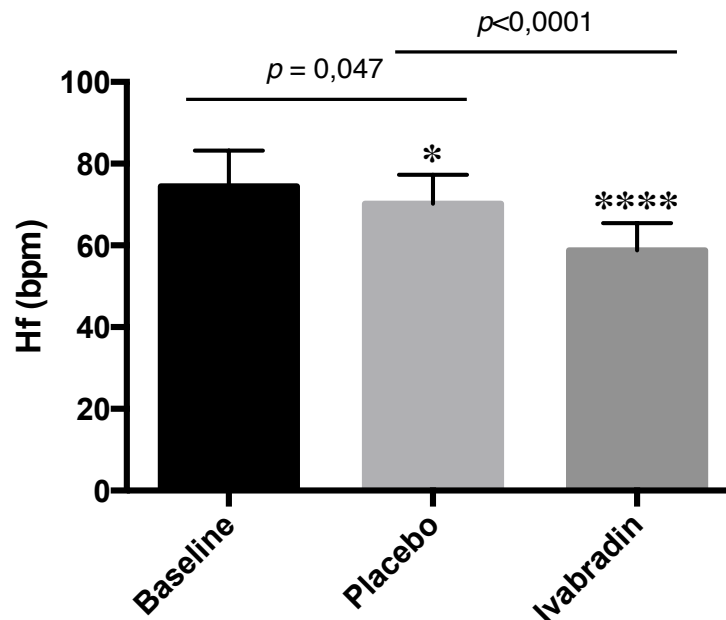


Abbildung 7: Effekte von Ivabradin auf die Herzfrequenz.

Baseline: Mittlere Herzfrequenz der Studienpopulation bei V1. Placebo: Mittlere Herzfrequenz der Studienpopulation nach der sechsmonatigen Behandlungsphase mit Placebo. Ivabradin: Mittlere Herzfrequenz der Studienpopulation nach der sechsmonatigen Behandlungsphase mit Ivabradin. (Mittelwerte aus Q1-Q3  $\pm$  Standardabweichung. \*\*\*\*  $p < 0,0001$  versus Placebo.)

Das Ausmaß der Herzfrequenzreduktion war individuell verschieden. In Abhängigkeit von der Höhe der Ausgangsherzfrequenz konnte eine unterschiedli-

## 5.1. EFFEKTE VON IVABRADIN AUF DIE VITALPARAMETER

che Ausprägung der Frequenzreduktion durch Ivabradin nachgewiesen werden: bei 7 Teilnehmern sank die Herzfrequenz um weniger als 10 Schläge/min, bei 8 um weniger als 20 Schläge/min und 8 Teilnehmer zeigten einen sehr ausgeprägten Effekt von Ivabradin mit einer Reduktion der Herzfrequenz um über 20 Schläge/min, siehe Tabelle 12.

	Baseline (Hf bpm)	Ivabradin (Hf bpm)	<i>p</i>
<10 bpm (n = 7)	69,71 $\pm$ 4,07	64,14 $\pm$ 6,15	0,0187
<20 bpm (n = 8)	71,50 $\pm$ 4,17	59,50 $\pm$ 6,55	0,0001
>20 bpm (n = 8)	80,88 $\pm$ 11,57	54,63 $\pm$ 10,69	0,0003

Tabelle 12: Ausprägung der Herzfrequenzreduktion in verschiedenen Subgruppen (n) <10 bpm: Senkung der Herzfrequenz um durchschnittlich weniger als 10 Schläge/min, </>20 bpm: Senkung der Herzfrequenz um durchschnittlich weniger/mehr als 20 Schläge/min. (Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung.)

### 5.1.2 Auswertung der Pulsselbstmessung

Im Rahmen der Studie wurden die Patienten angehalten ihren Puls regelmäßig palpatorisch im häuslichen Umfeld zu bestimmen. Unter Anleitung wurden die Patienten an die Pulsmessung herangeführt und wurden gebeten in regelmäßigen Abständen, zu möglich gleichen Bedingungen, den Puls zu messen und zu notieren. Ziel war zum einen eine ambulante Verlaufskontrolle der Herzfrequenz, darüber hinaus eine Sensibilisierung der Studienteilnehmer für den Vitalparameter Puls.

Die Adhärenz der Patienten wurde anhand der zurückgegebenen Studienmedikation berechnet. Diese lag im Mittel bei über 85%. Die Daten der patienteneigenen Pulsmessung wurden in Zusammenschau mit den erhobenen Herzfrequenzen bei Stu-

## 5.1. EFFEKTE VON IVABRADIN AUF DIE VITALPARAMETER

dienvisite ausgewertet. Hierbei ließ sich beim Studienkollektiv eine Herzfrequenzreduktion von 9,53 Schlägen (13,01%) durch Ivabradin gegenüber Placebo verzeichnen.

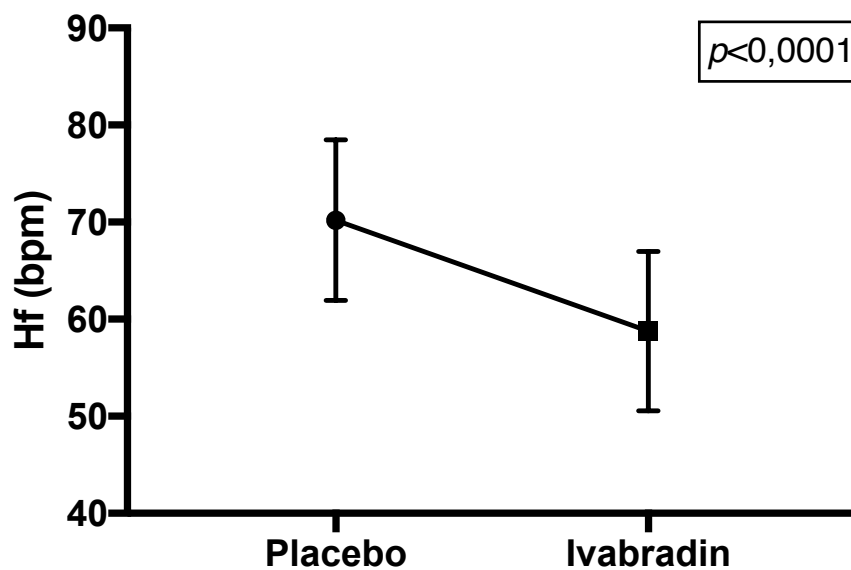


Abbildung 8: Effekte von Ivabradin auf die Herzfrequenz in der Pulsselbstmessung. Placebo: Mittlere Herzfrequenz der Studienpopulation in der sechsmonatigen Behandlungsphase mit Placebo. Ivabradin: Mittlere Herzfrequenz der Studienpopulation in der sechsmonatigen Behandlungsphase mit Ivabradin. (Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung.  $p < 0,0001$  versus Placebo.)

### 5.1.3 Auswertung des Blutdrucks

Bei den Studienteilnehmern konnte kein Effekt auf den Blutdruck verzeichnet werden. Im Mittel ergaben sich systolische Werte von  $141,56 \pm 4,00$  mmHg und diastolische Werte von  $80,61 \pm 1,41$  mmHg.

<b>n = 23</b>	<b>Baseline</b>	<b>Placebo</b>	<b>Ivabradin</b>	<b><i>p</i></b>
RR sys (mmHg)	137,87 ± 18,42	141,50 ± 17,78	144,37 ± 22,10	0,4309
RR dia (mmHg)	80,13 ± 11,47	82,24 ± 10,65	79,39 ± 11,61	0,4621

Tabelle 13: Blutdruckverlauf.

Baseline: Mittlere Blutdrücke der Studienpopulation bei V1. Placebo: Mittlere Blutdrücke der Studienpopulation in der sechsmonatigen Behandlungsphase mit Placebo. Ivabradin: Mittlere Blutdrücke der Studienpopulation in der sechsmonatigen Behandlungsphase mit Ivabradin. (Mittelwerte ± Standardabweichung.)

## 5.2 Endothelfunktion

Zur Baselinevisite, nach sechs Monaten und nach 12 Monaten wurde eine duplexsonographische Untersuchung der A. brachialis durchgeführt. Hierbei wurden die Fluss-vermittelte Dilatation, die Nitro-vermittelte Dilatation (NMD) sowie der Quotient aus endothelabhängiger (FMD) und endothelunabhängiger nitratinduzierter Dilatation berechnet, um bei Veränderungen der FMD dem möglichen Einfluss einer geänderten glattmuskulären Reagibilität auf NO Rechnung zu tragen.

### 5.2.1 Auswertung der FMD

Der Ausgangsdurchmesser der A. brachialis wurde auf durchschnittlich  $4,30 \pm 0,75$  mm bestimmt ( $\sigma$ :  $4,54 \pm 0,62$  mm,  $\varphi$ :  $3,64 \pm 0,70$  mm).

Die Fluss-medierte Dilatation ist Ausdruck der prozentualen Veränderung des Gefäßdurchmessers. Für die Messungen unter Placebo ergaben sich ähnliche Werte



## 5.2. ENDOTHELFUNKTION

wie bei der Basisvisite (Placebo  $5,95 \pm 2,00\%$  vs Baseline  $5,97 \pm 2,11\%$ ), während Ivabradin zu einer deutlichen Steigerung der FMD führte (Ivabradin  $7,30 \pm 2,15\%$  vs Placebo  $5,95 \pm 2,00\%$ ,  $p < 0,001$ ).

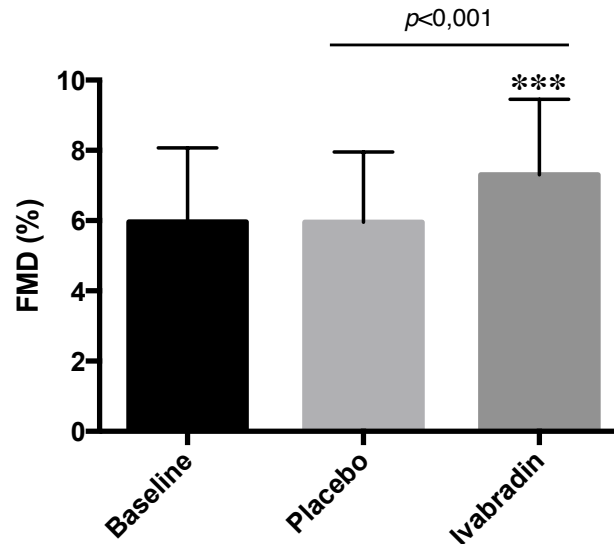


Abbildung 9: Effekte der Herzfrequenzreduktion mit Ivabradin auf die Flussvermittelte Dilatation der A. brachialis. Baseline: Mittlere FMD der Studienpopulation bei V1. Placebo: Mittlere FMD der Studienpopulation nach der sechsmonatigen Behandlungsphase mit Placebo. Ivabradin: Mittlere FMD der Studienpopulation nach der sechsmonatigen Behandlungsphase mit Ivabradin. (Mittelwerte aus Q1-Q3  $\pm$  Standardabweichung. \*\*\*  $p < 0,001$  versus Placebo.)

### 5.2.1.1 Auswertung der NMD

Die Baseline NMD betrug  $10,47 \pm 3,47\%$ , unter Ivabradin  $11,39 \pm 3,77\%$  und unter Placebo  $10,94 \pm 3,77\%$ .

### 5.3. PULSWELLENANALYSE UND PULSWELLENGESCHWINDIGKEIT

---

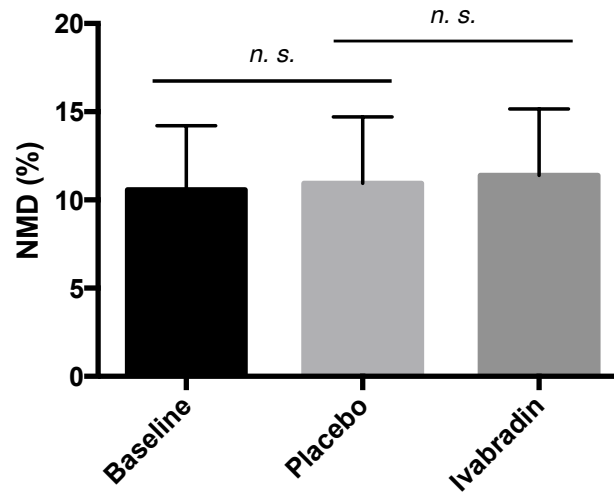


Abbildung 10: Effekte der Herzfrequenzreduktion mit Ivabradin auf die Nitrovermittelte Dilatation der A. brachialis. Baseline: Mittlere NMD der Studienpopulation bei V1. Placebo: Mittlere NMD der Studienpopulation nach der sechsmonatigen Behandlungsphase mit Placebo. Ivabradin: Mittlere NMD der Studienpopulation nach der sechsmonatigen Behandlungsphase mit Ivabradin. (Mittelwerte aus Q1-Q3  $\pm$  Standardabweichung. <sup>n.s.</sup>  $p > 0,05$  versus Baseline und Placebo.)

## 5.3 Pulswellenanalyse und Pulswellengeschwindigkeit

### 5.3.1 Pulswellenanalyse

Zur Ermittlung des Augmentationsindex ( $A_i(x)$ ) und des Augmentationsdrucks (AP) wurden die Pulswellen an der A. radialis aufgezeichnet.

Der  $A_i(x)$  stellt das Verhältnis von Augmentation zu Pulsdruck dar. Aufgrund der Herzfrequenzabhängigkeit wird der  $A_i(x)$  als standardisierter Wert angegeben, um-

### 5.3. PULSWELLENANALYSE UND PULSWELLENGESCHWINDIGKEIT

---

gerechnet auf eine Herzfrequenz von 75 Schlägen/min ( $Ai(x)$  @ HR75).

Es konnte eine signifikante Geschlechtstypik des Augmentationsindex festgestellt werden: Baseline ♀  $29,60 \pm 6,88$  %, ♂  $20,00 \pm 9,76$  %,  $p = 0,0223$ .

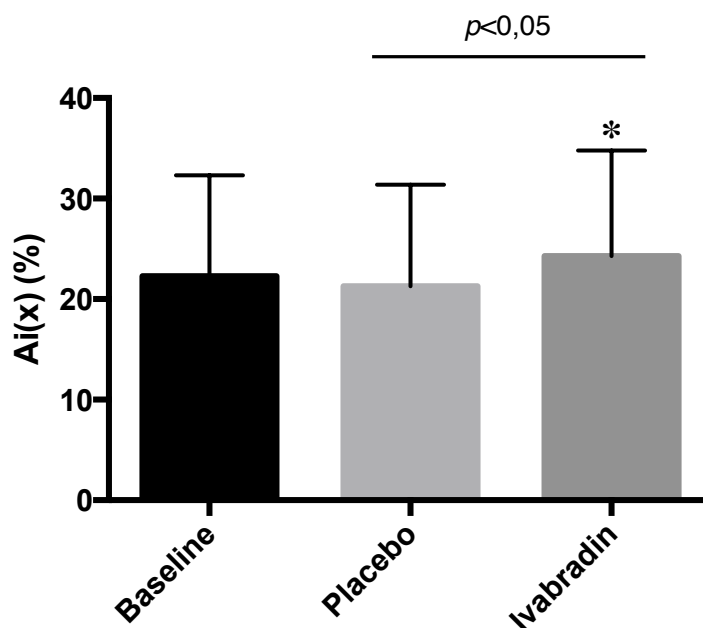


Abbildung 11: Effekte der Herzfrequenzreduktion mit Ivabradin auf den Augmentationsindex. Baseline: Mittlerer  $Ai(x)$  der Studienpopulation bei V1. Placebo: Mittlerer  $Ai(x)$  der Studienpopulation nach der sechsmonatigen Behandlungsphase mit Placebo. Ivabradin: Mittlerer  $Ai(x)$  der Studienpopulation nach der sechsmonatigen Behandlungsphase mit Ivabradin. (Mittelwerte aus Q1-Q3  $\pm$  Standardabweichung. \*  $p < 0,05$  versus Placebo.)

### 5.3. PULSWELLENANALYSE UND PULSWELLENGESCHWINDIGKEIT

---

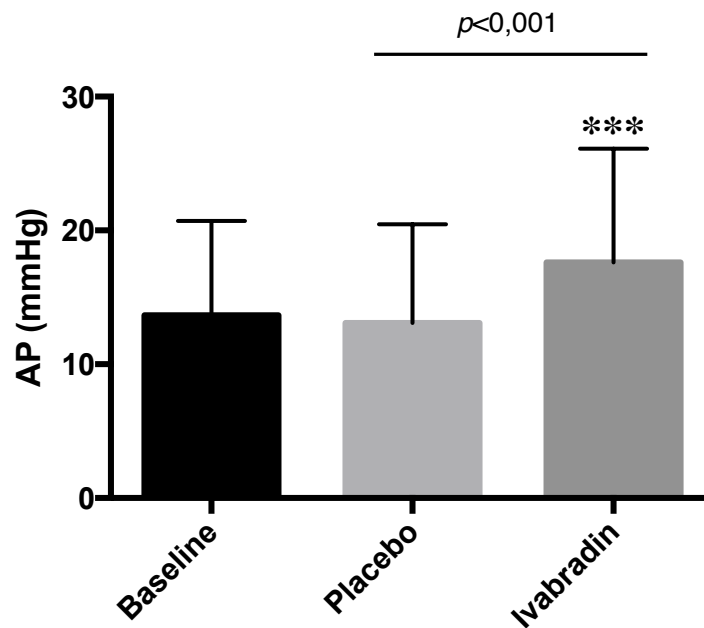


Abbildung 12: Effekte der Herzfrequenzreduktion mit Ivabradin auf den Augmentationsdruck. Baseline: Mittlerer AP der Studienpopulation bei V1. Placebo: Mittlerer AP der Studienpopulation nach der sechsmonatigen Behandlungsphase mit Placebo. Ivabradin: Mittlerer AP der Studienpopulation nach der sechsmonatigen Behandlungsphase mit Ivabradin. (Mittelwerte aus Q1-Q3  $\pm$  Standardabweichung. \*\*\*  $p < 0,001$  versus Placebo.)

### 5.3.2 Pulswellengeschwindigkeit

Die Pulswellengeschwindigkeit wurde sowohl zwischen A. carotis und A. radialis ( $PWV_{rad}$ ) als auch zwischen A. carotis und A. femoralis ( $PWV_{fem}$ ) durch applantationstonometrische Messung bestimmt.

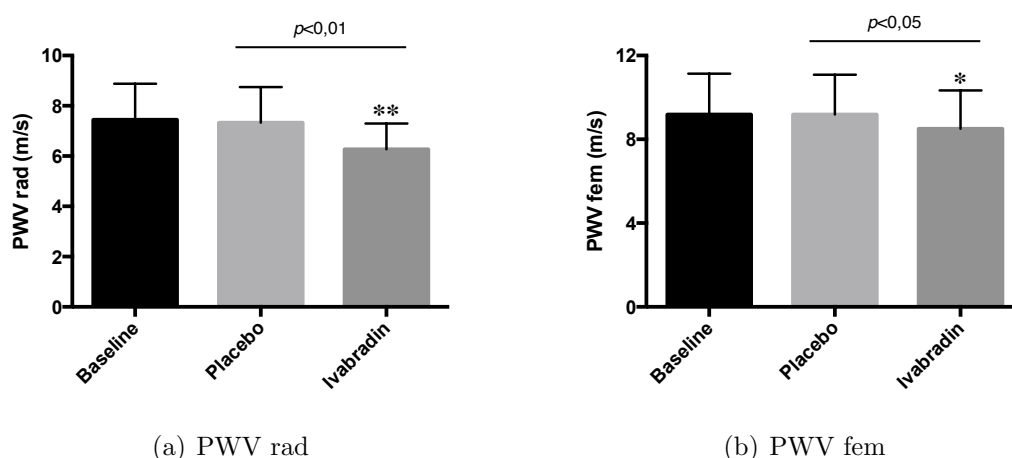


Abbildung 13: Effekte der Herzfrequenzreduktion mit Ivabradin auf die Pulswellengeschwindigkeit. Baseline: Mittlere PWV der Studienpopulation bei V1. Placebo: Mittlere PWV der Studienpopulation nach der sechsmonatigen Behandlungsphase mit Placebo. Ivabradin: Mittlere PWV der Studienpopulation nach der sechsmonatigen Behandlungsphase mit Ivabradin. (Mittelwerte aus Q1-Q3  $\pm$  Standardabweichung.  $PWV_{rad}$ : \*\*  $p < 0,01$  versus Placebo;  $PWV_{fem}$ : \*  $p < 0,05$  versus Placebo.)

Es ergaben sich ähnliche Werte für die radial bzw. femoral gemessene PWV, wobei die  $PWV_{fem}$  etwas höher lag (19-26 %). Die erhobenen Geschwindigkeiten nach sechsmonatiger Placebogabe waren gleichbleibend zu V1 (Placebo<sub>rad/fem</sub> 7,33  $\pm$  1,42/ 9,19  $\pm$  1,90 m/s vs Baseline<sub>rad/fem</sub> 7,45  $\pm$  1,43/ 9,18  $\pm$  1,96 m/s). Unter Behandlung mit Ivabradin zeigte sich eine Reduktion der Pulswellengeschwindigkeit um 14,05% ( $PWV_{rad}$ ) bzw. um 7,40% ( $PWV_{fem}$ ).

### 5.3. PULSWELLENANALYSE UND PULSWELLENGESCHWINDIGKEIT

---

Die durchgeführte Regressionsanalyse zeigte eine positive Korrelation von Herzfrequenz und radialer PWV (Korrelationskoeffizient  $r = 0,3273$ ). Abbildung 14 veranschaulicht den Zusammenhang von Herzfrequenz und radialer PWV. Hierbei wurden die Baseline-, Placebo- und Ivabradinwerte farblich verschieden markiert.

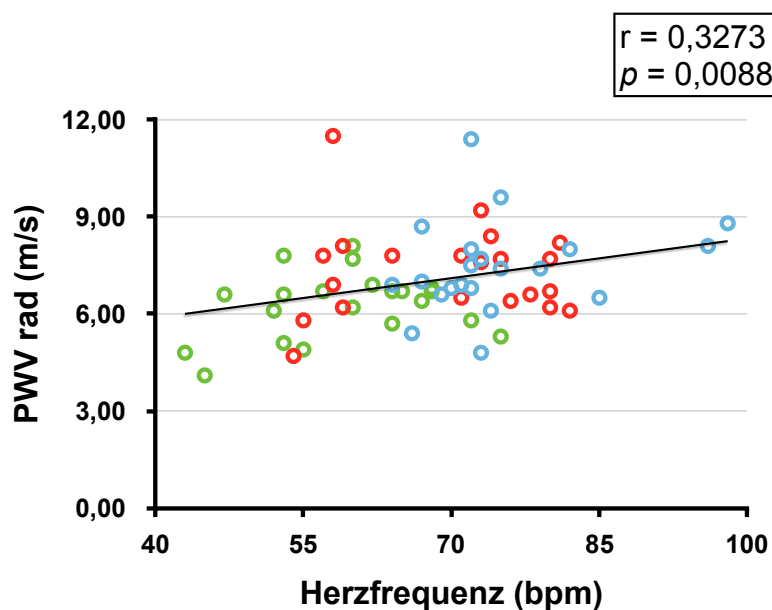


Abbildung 14: Korrelationsanalyse von Herzfrequenz und radialer PWV.  $PWV_{rad}$  in Abhängigkeit von der Herzfrequenz mit linearer Regressionsgerade. Ivabradin: grüne Wertepaare; Placebo: rote Wertepaare; Baseline: blaue Wertepaare. ( $r = 0,3273$ ,  $p < 0,01$ )

### 5.4 Aortale Distensibilität und zirkumferentielle Deformation

#### 5.4.1 Aortale Distensibilität

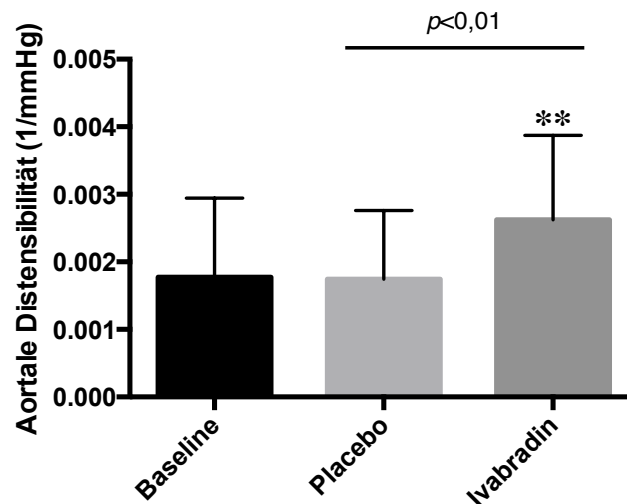


Abbildung 15: Effekte der Herzfrequenzreduktion mit Ivabradin auf die aortale Distensibilität. Baseline: Mittlere AD der Studienpopulation bei V1. Placebo: Mittlere AD der Studienpopulation nach der sechsmonatigen Behandlungsphase mit Placebo. Ivabradin: Mittlere AD der Studienpopulation nach der sechsmonatigen Behandlungsphase mit Ivabradin. (Mittelwerte aus Q1-Q3  $\pm$  Standardabweichung. \*\*  $p < 0,01$  versus Placebo.)

Im Vergleich zeigte sich kein signifikanter Unterschied für die erhobenen Werte bei Baseline und Placebo (Baseline  $1,773 \pm 1,169 \cdot 10^{-3} \text{ mmHg}^{-1}$  vs Placebo  $1,743 \pm 1,019 \cdot 10^{-3} \text{ mmHg}^{-1}$ ,  $p = 0,86$ ). Unter Behandlung mit Ivabradin zeigte sich eine Steigerung der aortalen Distensibilität um 33,33% (Ivabradin  $2,619 \pm 1,249 \cdot 10^{-3} \text{ mmHg}^{-1}$  vs Placebo  $1,743 \pm 1,019 \cdot 10^{-3} \text{ mmHg}^{-1}$ ,  $p = 0,0001$ ).

## 5.4. AORTALE DISTENSIBILITÄT UND ZIRKUMFERENTIELLE DEFORMATION

---

### 5.4.2 Zyklische Zirkumferentielle Deformation

Zwischen Baseline- und Placebowerten konnte kein signifikanter Unterschied verzeichnet werden (Baseline  $0,038 \pm 0,022$  vs Placebo  $0,039 \pm 0,018$ ,  $p = 0,742$ ), hingegen konnte nach sechsmonatiger Ivabradindgabe eine Erhöhung der zirkumferentiellen Deformation von 37,10% festgestellt werden (Ivabradin  $0,062 \pm 0,027$  vs Placebo  $0,039 \pm 0,018$ ,  $p < 0,0001$ )

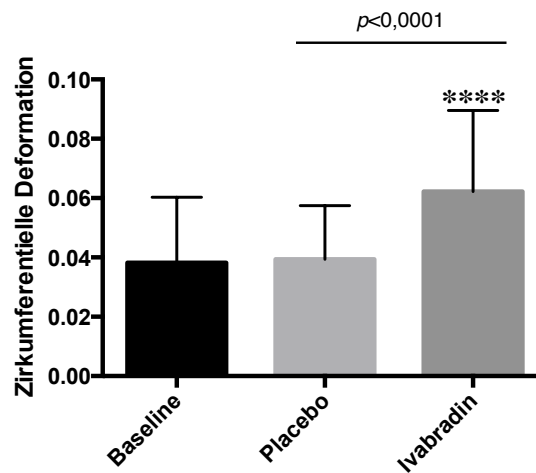


Abbildung 16: Effekte der Herzfrequenzreduktion mit Ivabradin auf die zirkumferentielle Deformation. Baseline: Mittlere ZD der Studienpopulation bei V1. Placebo: Mittlere ZD der Studienpopulation nach der sechsmonatigen Behandlungsphase mit Placebo. Ivabradin: Mittlere ZD der Studienpopulation nach der sechsmonatigen Behandlungsphase mit Ivabradin. (Mittelwerte aus Q1-Q3  $\pm$  Standardabweichung. \*\*\*\*  $p < 0,0001$  versus Placebo.)



## 5.5 Effekte auf pro-inflammatorische Marker

Dem Patientenkollektiv wurde zu drei Zeitpunkten (V1, V3, V5) Blutproben entnommen, um die Expression inflammatorischer Marker und der Adhäsionsmoleküle ICAM-1 und VCAM-1 zu bestimmen. Die Behandlung mit Ivabradin führte zu einer signifikant verminderten Expression von ICAM-1 (\*  $p < 0,05$ ).

Für die übrigen Parameter ließ sich kein signifikanter Unterschied zeigen.

<b>n=23</b>	<b>Ivabradin</b>	<b>Placebo</b>	<b><i>p</i></b>
CRP (mg/l)	2,92 ±1, 71	8,70 ±13, 99	0,0538
IL-6 (pg/ml)	1,92 ±2, 12	2,21 ±1, 72	0,6092
CCL-2/ MCP-1 (pg/ml)	225,34 ±67, 25	234,81 ±75, 09	0,5266
TNF $\alpha$ (pg/ml)	1,53 ±1, 40	1,66 ±1, 57	0,1016
VCAM-1 (ng/ml)	993,61 ±437, 33	1010,01 ±392, 11	0,5754
ICAM-1 (ng/ml)	292,41 ±70, 41	314,55 ±81, 13	0,0144 *

Tabelle 14: Entzündungsparameter

## 5.6 Zusammenfassung Ergebnisse

	Baseline	Placebo	Ivabradin
Hf (bpm)	74,48 ± 8,69	70,20 ± 8,26 *	58,78 ± 8,21 ****
RR sys (mmHg)	137,87 ± 18,42	141,50 ± 17,78	144,37 ± 22,10
RR dia (mmHg)	80,13 ± 11,47	82,24 ± 10,65	79,39 ± 11,61
Ai(x) (%)	22,29 ± 10,02	21,29 ± 10,10	24,29 ± 10,51 *
AP (mmHg)	13,67 ± 7,04	13,10 ± 7,37	17,62 ± 8,50 ***
PWV rad (m/s)	7,45 ± 1,43	7,33 ± 1,42	6,30 ± 1,71 **
PWV fem (m/s)	9,18 ± 1,96	9,19 ± 1,90	8,51 ± 1,83 *
FMD (%)	5,97 ± 2,11	5,95 ± 2,00	7,30 ± 2,15 ***
NMD (%)	10,57 ± 3,64	10,94 ± 3,77	11,39 ± 3,77
aortale Distensibilität (mmHg <sup>-1</sup> )	0,002 ± 0,001	0,002 ± 0,001	0,003 ± 0,001 **
zirkumferentielle Deformation	0,038 ± 0,022	0,039 ± 0,018	0,062 ± 0,027 ****
CRP (mg/l)	3,68 ± 4,39	8,70 ± 13,99	2,92 ± 1,71
IL-6 (pg/ml)	1,93 ± 1,78	2,29 ± 1,71	1,99 ± 2,15
MCP-1 (pg/ml)	231,87 ± 72,14	234,81 ± 75,09	225,34 ± 67,25
TNF α (pg/ml)	1,57 ± 1,39	1,66 ± 1,57	1,53 ± 1,40
VCAM-1 (ng/ml)	1034,52 ± 430,04	1010,01 ± 392,11	993,61 ± 437,33
ICAM-1 (ng/ml)	302,12 ± 71,16	314,55 ± 81,13	292,41 ± 70,41 *

Tabelle 15: Zusammenfassung Ergebnisse.

Ausgewertete Parameter für primäre und sekundäre Endpunkte, getrennt nach Baseline, Placebo und Ivabradin. (Signifikanzniveau \* =  $p < 0,05$ , \*\* =  $p < 0,01$ , \*\*\* =  $p < 0,001$ , \*\*\*\* =  $p < 0,0001$ )

## 6 Diskussion

Die vorliegende Dissertationsarbeit untersuchte die Effekte einer pharmakologischen Herzfrequenzreduktion mit Ivabradin auf die aortale Steifigkeit sowie die Endothelfunktion im Rahmen einer prospektiven klinischen Studie.

Die nachfolgende Diskussion bestätigt die grundlegende Hypothese, dass eine Herzfrequenzreduktion durch Ivabradin bei Patienten mit stabiler koronarer Herzerkrankung einen Einfluss auf die Endothelfunktion als auch auf die vaskuläre Steifigkeit ausübt. Die erhobenen Ergebnisse zeigen, dass eine Senkung der Herzfrequenz zu einer Reduktion der Pulswellengeschwindigkeit und zu einer verbesserten endothelabhängigen Vasodilatation führt. Darüber hinaus zeigte sich eine Steigerung der aortalen Distensibilität. Die Behandlung mit Ivabradin verminderte die Expression von ICAM-1.

Das Studiendesign sah strikte Ausschlusskriterien vor, was im Nachhinein die geringe Einschlussrate erklärt. Von 179 Patienten, die aktiv am Patientenbett angesprochen und persönlich über die Studie aufgeklärt wurden, willigten 26 Patienten ein, dies entspricht ca. 14,53%, wovon drei Teilnehmer die Studie vorzeitig abbrachen. Eingeschlossen wurden Patienten mit einer angiographisch nachgewiesenen KHK und einer Ruheherzfrequenz über 70/min (in zwei konsekutiv erfolgten EKG dokumentiert), die ansonsten kardial kaum vorerkrankt waren (NYHA I-II). Weiterhin wurden Patienten mit vorbestehendem Diabetes mellitus (NIDDM sowie IDDM) ausgeschlossen, da vor allem Zuckerstoffwechselstörungen einen großen Einfluss auf

## 6.1. EINFLUSS VON IVABRADIN AUF DIE VITALPARAMETER

---

die Endothelfunktion haben.

## 6.1 Einfluss von Ivabradin auf die Vitalparameter

### 6.1.1 Herzfrequenzreduktion

Die Behandlung mit Ivabradin führte zu einer ausgeprägten Herzfrequenzreduktion. Im Mittel sank die Herzfrequenz um 16,27% unter Ivabradingabe. Dieses ist im Einklang mit den Daten, die aus der BEAUTIfUL-Studie (minus 15,3% nach vier Wochen) und aus der SHIfT-Studie (minus 20% nach vier Wochen) gewonnen wurden [20; 21]. Unter Placebo konnte ebenfalls eine Herzfrequenzreduktion detektiert werden, der mehrere Ursachen zugrunde liegen können. Nach einer koronaren Intervention wird Patienten geraten kardiovaskuläre Risikofaktoren zu minimieren, vor allen Dingen das Rauchen aufzugeben. Rauchen führt zu einer erheblich höheren Ruheherzfrequenz, als auch zu einer leicht erhöhten Herzfrequenz unter Belastung [95]. 11,54% der Studienpopulation hatten erst kürzlich aufgehört zu rauchen (4-8 Wochen vor Studienbeginn). Zum anderen senkt körperliche Betätigung ebenfalls die Herzfrequenz [96], auch dies wird den Patienten angeraten. Eine niedrigere Herzfrequenz unter Placebo kann auch durch einen Placeboeffekt entstehen. Die Herzfrequenzreduktion durch Ivabradin war sowohl gegenüber der Ausgangsherzfrequenz als auch im Vergleich mit den erhobenen Daten unter sechsmonatiger Placebogabe signifikant.

## **6.2. EFFEKTE EINER HERZFREQUENZREDUKTION AUF DIE ENDOTHELFUNKTION**

---

### **6.1.2 Blutdruck**

Es ließ sich kein signifikanter Effekt von Ivabradin auf den Blutdruck verzeichnen, was sich mit Erkenntnissen aus bisherigen Studien deckt [97; 98]. Die Studienpopulation wies eine gute Blutdruckeinstellung auf, 96,15% erhielten einen ACE-Hemmer/ AT1-Rezeptor-Antagonisten zur Blutdruckeinstellung. Zu beachten ist, dass eine Inhibition des Renin-Angiotensin Systems, durch ACE-Hemmer/ AT1-Rezeptor-Antagonisten, ebenfalls einen moderaten Einfluss auf die Endothelfunktion, vermutlich durch Reduktion inflammatorischer Prozesse [99], ausübt. In der Studienpopulation bestand die Blutdrucktherapie seit mindestens vier Wochen.

## **6.2 Effekte einer Herzfrequenzreduktion auf die Endothelfunktion**

### **6.2.1 Methodendiskussion und Limitationen: Messung der Fluss-vermittelten Vasodilatation**

Die nicht-invasive Messung der Endothelfunktion mittels hochfrequentem Ultraschall ist eine seit Jahren in der kardiovaskulären Medizin etablierte Methode. Die Messung erfolgte unter standardisierten Bedingungen [46]. Um reproduzierbare, verlässliche Daten zu generieren, wurden zu Beginn der Studie ca. 100 Probemessungen unter Supervision durchgeführt. Ob die FMD verwertbar ist, wurde anhand einer Positiv-Kontrolle sichergestellt, welche durch die nitrovermittelte Dilatation erfolg-

## 6.2. EFFEKTE EINER HERZFREQUENZREDUKTION AUF DIE ENDOTHELFUNKTION

---

te. Die NMD ist endothelunabhängig und entsteht durch eine direkte Wirkung auf die glatten Muskelzellen der Gefäßmedia nach sublingualer Gabe von 0,4 mg Nitroglycerin. Anschließend kommt es zu einer Dilatation der A. brachialis, die weitaus deutlicher ist als bei der FMD. Zeigt sich in der NMD keine Reaktion, wäre eine Messung der wesentlich schwächeren FMD, welche durch eine indirekte Stimulation der glatten Muskelzellen mittels NO aus den Endothelzellen zu Stande kommt, nicht möglich. Die Erfassung der FMD ist als nicht-invasive Messmethode zwar elegant, aber deshalb nicht minder aufwändig, da das Protokoll sehr strikt befolgt werden muss. Wie bereits in der Einleitung erwähnt, obliegt die Endothelfunktion vielen Einflüssen wie physischen und psychischen Belastungen [100; 101], Rauchen [65; 66], Alkohol, Medikamenteneinnahme, Drogen, fettreicher Ernährung [102], Vitamin- und Mineralstoffpräparaten, Koffein [64] und Bestandteilen von grünem und schwarzem Tee [103; 104]. Weiterhin haben auch verschiedene Krankheitsbilder wie die KHK [105], der Diabetes mellitus [106], die Hypercholesterinämie [107], der arterielle Hypertonus [97] und die chronische Herzinsuffizienz [102; 109] Auswirkungen auf die FMD und bilden die Grundlage für eine eingeschränkte Endothelfunktion. Zur Elimination der externen Störfaktoren erfolgten die Messungen zu den verschiedenen Studienzeitpunkten unter gleichen Bedingungen. Die Patienten wurden jeweils zur gleichen Uhrzeit nüchtern einbestellt und gebeten zwölf Stunden vor den Messungen eines Studientages nicht zu rauchen, keinen Kaffee, Tee oder Alkohol zu trinken und keine Vitamin- und Mineralstoffpräparate einzunehmen. Die Gesamtheit des Studienkollektivs wies eine stabile KHK auf (100%), 96,15% der Studienpatienten litten an einem Hypertonus und 65,38% waren Raucher.

### 6.2.2 FMD und NO-Bioverfügbarkeit

Das Endothel ist in der Lage durch vasoaktive Substanzen den Arterientonus zu beeinflussen, wie NO (potenter Vasodilatator) oder Endothelin (potenter Vasokonstriktor und Prokoagulant). Vor dem Hintergrund, dass die Fluss-mediierte Dilatation im Wesentlichen durch NO vermittelt wird <sup>[49]</sup>, ist eine verminderte NO-Bioverfügbarkeit zu diskutieren. Grundsätzlich können verschiedene Mechanismen zu einer verminderten Bioverfügbarkeit führen, wie Störungen der endothelialen Stickstoffmonoxid-Synthase (eNOS) (z. B. durch verminderte Expression bzw. Aktivität), sowie ein vermehrter Abbau von NO. Die Produktion von NO nimmt im Alter ab. Das durchschnittliche Alter unserer Studienpopulation lag bei ca. 62 Jahren. Tierexperimentell konnten bei älteren Ratten reduzierte NO-Konzentrationen nachgewiesen werden <sup>[110; 111]</sup>. Zugrundeliegend ist hier eine verminderte Expression <sup>[112]</sup> und Aktivität <sup>[113]</sup> der eNOS verantwortlich. Während die Produktion an NO im Alter abnimmt steigt die Endothelinproduktion an, was einen prokoagulatorischen Zustand begünstigt und zu einer Intimaproliferation führt <sup>[114]</sup>. Desweiteren zeigt die Plasmakonzentration von asymmetrischem Dimethylarginin, ein endogener Inhibitor der NO-Synthase, eine positive Korrelation mit dem Alter <sup>[115]</sup>, was ebenfalls zu einer verminderten Bioverfügbarkeit führen kann. Reaktiv kann es im Zuge einer reduzierten eNOS-Aktivität zu einer gesteigerten iNOS-Expression (inducible NO-Synthase) und erhöhten NO-Plasmaspiegeln kommen <sup>[116]</sup>, jedoch scheint die eNOS einem negativen Rückkopplungsmechanismus zu unterliegen, wodurch das von der iNOS produzierte NO die Aktivität der eNOS noch zusätzlich verringert. Einen wichtigen Gesichtspunkt stellt die NO-Reduktion durch oxidativen Stress dar. In einer Studie konnte der Acetylcholin-induzierte Unterarmblutfluss

## 6.2. EFFEKTE EINER HERZFREQUENZREDUKTION AUF DIE ENDOTHELFUNKTION

---

durch intraarterielle Gabe von Vitamin C, zur Reduzierung des oxidativen Stress, erheblich gesteigert werden [117]. Entsprechend konnte eine vermehrte Produktion von Superoxid-Anionen im Alter nachgewiesen werden [110]. Superoxid-Anionen reagieren mit NO zu Peroxynitrit und führen somit zu einer geringeren NO-Konzentration. Darüber hinaus konnte bei Individuen, die an einer Hyperlipidämie litten, durch L-Arginingabe die Endothelfunktion durch Reduktion des oxidativen Stress verbessert werden [62].

### 6.2.3 Effekte von Ivabradin auf die FMD

Bei den Studienteilnehmern ließ sich eine signifikante Steigerung der FMD zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten feststellen. Dieses Ergebnis korreliert überwiegend mit tierexperimentellen Daten, welche unter verschiedenen Bedingungen von ApoE<sup>-/-</sup> Mäusen gewonnen wurden, die als Modell der Hyperlipidämie-induzierten endothelialen Dysfunktion etabliert sind. Bei den Tieren konnte die lipidinduzierte Dysfunktion durch die Hf-Senkung mittels des I(f)-Kanalhemmers Ivabradin gesenkt werden [15; 16; 28; 118]. Eine Studie aus dem Jahr 2008 zeigt, dass Ivabradin bei Mäusen mit humaner Apolipoprotein-B-100-Expression vor einer Verschlechterung der Endothelfunktion renaler und cerebraler Arterien schützt [118]. Ebenso zeigen Daten der eigenen Arbeitsgruppe aus dem gleichen Jahr, dass Ivabradin durch vermehrte antioxidative Effekte den oxidativen Stress auf die Gefäßwand reduziert und zu einer Verbesserung der Endothelfunktion und zu einer Verringerung der atherosklerotischen Plaquebildung führt. Diese Effekte waren unabhängig von Blutdruck oder Lipidsenkung [15; 16]. Eine weitere Arbeit der Arbeitsgruppe konnte in einem Maushinterfußmodell der endothelialen Dysfunktion zeigen, dass die Atherogenese



## 6.2. EFFEKTE EINER HERZFREQUENZREDUKTION AUF DIE ENDOTHELFUNKTION

---

durch Ivabradin verbessert wird und sowohl die eNOS-Expression erhöht wird, als auch die NO-Bioverfügbarkeit und die endothelabhängige Dilatation gesteigert werden. Es wird angenommen, dass die selektive Herzfrequenzreduktion zu einer Verbesserung der endothelabhängigen Vasodilatation führt, da Ivabradin keine direkten Wirkungen auf das Endothel zeigt, weder in kultivierten Endothelzellen noch an isolierten Aortenringen von ApoE<sup>-/-</sup> Mäusen [28]. Auch weitere Daten der Arbeitsgruppe belegen antiatherosklerotische Effekte einer selektiven Herzfrequenzreduktion im Modell der Cholesterin-gefütterten ApoE<sup>-/-</sup> Maus. Die selektive Reduktion der Hf mit Ivabradin führt durch antioxidative und antiinflammatorische Effekte zu einer Verbesserung der Endotheldysfunktion und zu einer damit einhergehenden Besserung der erektilen Dysfunktion und einer Reduktion atherosklerotischer Läsionen [16]. Die Messung der Fluss-vermittelten Vasodilatation mittels Ultraschall erlaubt über die ermittelte Endothelfunktion Rückschlüsse auf die NO-Bioverfügbarkeit zu ziehen. Aufgrund einer hyperämischen Phase nach der, durch eine Blutdruckmanschette induzierten, Ischämie, kommt es zu einer Steigerung der Fließgeschwindigkeit und damit verbunden wirken vermehrt Scherkräfte auf die Gefäßwand ein, die zu einer Endothelaktivierung und Sezernierung von NO führen. Östrogene üben einen positiven Einfluss auf das kardiovaskuläre System aus, hierbei spielen direkte Effekte auf die Gefäßwand eine wichtige Rolle. Bei postmenopausalen Frauen konnte nach 17 $\beta$ -Östradiolgabe eine Verbesserung der Endothelfunktion festgestellt werden [61]. Es werden eine Aktivierung der NO-Synthase sowie eine Veränderung des Fettstoffwechsels diskutiert. In der hier diskutierten Studie wiesen männliche Teilnehmer durchschnittlich eine um 15% höhere FMD auf. Nach Ivabradingabe konnte die FMD bei Männern um 17,86% gesteigert werden (FMD  $\sigma$  Placebo  $6,16 \pm 2,03\%$  vs Ivabradin  $7,50 \pm 1,99\%$ ), bei Frauen sogar um 21,33% (FMD  $\text{♀}$  Placebo  $5,20 \pm 1,89\%$

## 6.2. EFFEKTE EINER HERZFREQUENZREDUKTION AUF DIE ENDOTHELFUNKTION

---

vs Ivabradin  $6,61 \pm 2,80\%$ ).

Daten von publizierten klinischen Studien zeigen keinen signifikanten Effekt von Ivabradin auf die Endothelfunktion <sup>[119- 121]</sup>. Hierbei sind zunächst die kleinen Fallzahlgrößen zu beachten. Desweiteren waren diese Studien, ähnlich wie tierexperimentelle Studien auf einen deutlich kürzeren Behandlungszeitraum von zwei bis maximal 12 Wochen ausgelegt. Tierexperimentelle Studien nutzen häufig Mausmodelle, die eine durchschnittliche Ruheherzfrequenz von 450-550 bpm aufweisen. Epidemiologische Studien belegen einen inversen Zusammenhang zwischen Ruheherzfrequenz und Lebenserwartung <sup>[122]</sup>. Mäuse haben eine Lebenserwartung von ca. zwei Jahren. Zu diskutieren ist daher, dass es bei Mäusen schneller zu einem messbaren Effekt von Ivabradin kommt, aufgrund der Höhe der absoluten Herzfrequenzreduktion (die relative Herzfrequenzsenkung ist bei Menschen und Mäusen ähnlich) und der in Relation zur Lebensdauer gesetzten Behandlungszeit. Die Behandlungsdauer unserer Studie war auf einen deutlich längeren Zeitraum (sechs Monate) ausgelegt. Es ließ sich ein größerer Einfluss auf die FMD bei den Individuen mit einer besonders ausgeprägten Herzfrequenzreduktion nachweisen. Dennoch darf auch hier die geringe Fallzahl von 23 Patienten nicht außer Acht gelassen werden.

### 6.2.4 Korrelation von Herzfrequenz und FMD

In der Literatur finden sich divergierende Befunde zur Korrelation von Herzfrequenz und FMD. In der Framingham Heart Study zeigte sich eine positive Korrelation zwischen Ruhe-Hf und FMD; dies bedeutet, dass eine hohe Herzfrequenz mit einer gesteigerten FMD assoziiert war [86]. Im Rahmen der Framingham Heart Study wurden 2883 Studienteilnehmer untersucht. Konträr hierzu finden sich Angaben zu einer negativen Korrelation zwischen Herzfrequenz und FMD in zwei kleineren Studien [100; 101]. Bei asymptomatischen Patienten mit metabolischem Syndrom konnte nach 12 Wochen körperlichem Training eine Verbesserung der FMD von  $5,3 \pm 2,8\%$  auf  $7,3 \pm 2,7\%$  nachgewiesen werden, während es zu einer Herzfrequenzreduktion kam. Das körperliche Training hatte keinen Einfluss auf Blutdruck, BMI, Insulinresistenz, Blutfette und Endothelin-1 [100]. In einer zweiten Studie wurden Patienten mit kardialem Syndrom X untersucht, ein Syndrom, in dessen Rahmen der Patient die typischen Symptome einer Angina Pectoris verspürt und sich im EKG ischämietypische Veränderungen zeigen, eine Koronarangiographie jedoch vollkommen freie Koronarien zeigt. Dem Syndrom liegt vermutlich eine Endotheldysfunktion und ein Östrogenmangel zugrunde [123]. In der klinischen Studie wurde der Einfluss von mentaler Anstrengung auf die Endothelfunktion untersucht. Die Denkarbeit war mit einem Anstieg der Herzfrequenz assoziiert und einem signifikanten Abfall der FMD [101]. Eine Studie mit gesunden Individuen kam zu vergleichbaren Ergebnissen und stützt die Hypothese, dass eine erhöhte Herzfrequenz zumindest mit einer transienten Verschlechterung der Endothelfunktion einhergeht [124]. Eine Metaanalyse zeigt, dass die Endothelfunktion, gemessen als FMD, stark mit dem 10-Jahres-Risiko für das Entwickeln einer koronaren Herzerkrankung assoziiert ist, jedoch vor-

## **6.2. EFFEKTE EINER HERZFREQUENZREDUKTION AUF DIE ENDOTHELFUNKTION**

---

nehmlich bei Patienten, die einer niedrigen Risikogruppe angehören. Vergleichbare Ergebnisse fanden sich auch für die NMD [125]. Die vorliegenden Daten sprechen für eine negative Korrelation zwischen Herzfrequenz und FMD, die eine Abhängigkeit vom Ausmaß der Herzfrequenzreduktion zeigt. Zu diskutieren ist, dass die FMD ein Parameter mit hoher Schwankungsbreite ist, der nur für eine homogene Gruppe valide verwertbar ist. Die Studie sah strikte Ausschlusskriterien vor, so dass eine Studienpopulation unter möglichst gleichen Bedingungen geschaffen werden konnte.

### **6.2.5 Effekte von Ivabradin auf die NMD**

Neben der reduzierten NO-Bioverfügbarkeit kommt auch eine geringeres Ansprechen von NO auf glatte Muskelzellen, für eine eingeschränkte FMD in Betracht. Aus diesem Grund wurde neben der FMD auch die endothelunabhängige Dilatation nach oraler Glycerolnitratgabe untersucht. Alle Studienteilnehmer erhielten 0,4 mg Nitroglycerin sublingual zwecks Erfassung der NMD, die als Positivkontrolle diente. Es ließ sich keine signifikante Änderung der NMD feststellen, was sich mit den bereits erwähnten tierexperimentellen Daten der Arbeitsgruppe Custodis/ Baumhäkel deckt [5; 15; 16]. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass bei den Probanden mit ausgeprägtem kardiovaskulären Risikoprofil eine selektive Einschränkung der Endothelfunktion, bei erhaltener Relaxation der glatten Muskelzellen nach Applikation exogener NO-Donatoren, vorliegt.

## **6.3 Bedeutung der Herzfrequenzreduktion für die Elastizität der Arterien**

Eine Abnahme der vaskulären Compliance elastischer Gefäße und Reduktion der so genannten aortalen Windkesselfunktion ist für die Entstehung und die Prognose kardiovaskulärer Erkrankungen von entscheidender Bedeutung <sup>[126]</sup>. Die vaskuläre Compliance lässt sich durch verschiedene Parameter evaluieren, wie Augmentationsindex und Pulswellengeschwindigkeit, aortale Distensibilität oder zirkumferentielle Deformation <sup>[127]</sup>. Der arterielle Gefäßbaum setzt sich zentral aus großen elastischen Gefäßen (Leitungsarterien) und peripher aus Widerstandsarterien (kleine Arteriolen und Kapillaren) zusammen, die gemeinsam einen kontinuierlichen Blutfluss ermöglichen und somit die Versorgung von Geweben mit Sauerstoff gewährleisten und die Herzarbeit minimieren.

### **6.3.1 Methodendiskussion und Limitationen: Messung der Gefäßelastizität**

Die vaskuläre Steifigkeit der Arterien wurde in dieser Studie mittels nicht-invasiver Verfahren bestimmt. Sowohl die applanationstonometrische Messung, zur Evaluation des Augmentationsindex und der Pulswellengeschwindigkeit, als auch die kernspintomographische Auswertung der aortalen Distensibilität liefern vergleichbare Werte, wie bei einer invasiven Messung, was für eine gute Reliabilität dieser Methoden spricht <sup>[128]</sup>.

### 6.3. BEDEUTUNG DER HERZFREQUENZREDUKTION FÜR DIE ELASTIZITÄT DER ARTERIEN

---

Die Applanationstonometrie mit dem SphygmoCor<sup>®</sup> bedarf einer Einarbeitung, weshalb vor Studienbeginn ca. 100 Probemessungen an freiwilligen Probanden durchgeführt wurden. Die Auswertung der Daten durch das SphygmoCor<sup>®</sup> System erfolgt anhand definierter Messalgorithmen [77]. Die Validität wird durch das System anhand eines Qualitätsindex sichergestellt, dieser muss über 90 sein (max. 100), die Standardabweichung darf maximal 5% betragen.

Die kernspintomographische Untersuchung des Herzens ist hingegen abhängig von der Mitarbeit des Patienten. Während der Untersuchung erhält der Patient Anweisungen, beispielsweise einzuatmen oder die Luft anzuhalten. Diese müssen sehr genau befolgt werden, weil sonst die Aussagekraft der Bilder beeinträchtigt wird.

#### 6.3.2 Pulswellenanalyse

Die Pulswellenform leitet sich aus dem komplexen Zusammenspiel von linksventrikulärem Schlagvolumen, den physiologischen Eigenschaften des arteriellen Systems und den viskösen Eigenschaften des Bluts ab [127]. Mit der Pulswellenanalyse wird der Inflektionszeitpunkt bestimmt, der das Eintreffen der reflektierten Welle identifiziert. Bei älteren Menschen führt die verminderte vaskuläre Compliance zu einem schnelleren Eintreffen der reflektierten Welle in der Systole, was zu einem disproportionalen Anstieg des systolischen Blutdrucks führt (Isolierte systolische Hypertonie). Der Augmentationsindex ist von Pulswellengeschwindigkeit und Blutdruck abhängig und korreliert invers mit der Herzfrequenz und der Körperlänge [34].

### 6.3. BEDEUTUNG DER HERZFREQUENZREDUKTION FÜR DIE ELASTIZITÄT DER ARTERIEN

---

Der Augmentationsindex unterliegt einer Reihe von anthropometrischen Größen und hämodynamischen Einflüssen. Das Alter hat einen entscheidenden Einfluss auf die elastischen Eigenschaften der Arterien, weshalb sowohl  $Ai(x)$  als auch PWV im Alter ansteigen [8]. Diese Studienpopulation wies ein Durchschnittsalter von  $61,77 \pm 9,40$  Jahren auf. Des Weiteren steht der Augmentationsindex in indirektem Verhältnis zur Körpergröße, bei größeren Menschen benötigt die reflektierte Pulswelle länger bis zum Eintreffen in der Aorta. Daher zeigen Frauen (als Ausdruck einer durchschnittlich geringeren Körpergröße) einen höheren Augmentationsindex auf [129]. Die männlichen Studienpatienten hatten eine durchschnittliche Körpergröße von  $1,75 \pm 0,05$  m, die weiblichen von  $1,65 \pm 0,08$  m. Die bei der Baselineuntersuchung erhobenen Daten für den Augmentationsindex lagen bei Männern bei  $20,00 \pm 9,76\%$ , bei Frauen bei  $29,60 \pm 6,88\%$ . Die wichtigste hämodynamische Einflussgröße auf den  $Ai(x)$  ist der diastolische Blutdruck, der die kontinuierliche Druckbelastung der Arterien widerspiegelt und somit die Wandspannung, wozu die Elastizität in direktem Verhältnis steht [130]. Die erhobenen Befunde stehen im Einklang mit den Daten von Wilkinson et al., die ebenfalls eine inverse Relation zwischen Herzfrequenz und  $Ai(x)$  zeigen konnten [131]. Unter Verum war der  $Ai(x)$  in der hier beschriebenen Studienpopulation um durchschnittlich 12,35% höher als unter Placebo. Durch Senkung der Herzfrequenz um 10 Schläge/min steigt der  $Ai(x)$  um etwa 4%, da die Pulswelle die Aorta noch in der Systole erreicht und sich der aortale systolische Blutdruck durch den Summationseffekt beider Druckkurven erhöht. Mit ansteigender Herzfrequenz hingegen, kommt es zu einer Verlagerung der reflektierten Pulswelle in die Diastole, die in einer Abnahme des Augmentationsindex resultiert [81; 131].

### 6.3. BEDEUTUNG DER HERZFREQUENZREDUKTION FÜR DIE ELASTIZITÄT DER ARTERIEN

---

#### 6.3.3 Pulswellengeschwindigkeit

Die Pulswellengeschwindigkeit (PWV) wird in m/s angegeben, eine erhöhte PWV spiegelt drei potenzielle Einflussfaktoren wider: erhöhten SBP, erhöhten PP und veränderte Wandeigenschaften. Die Studienteilnehmer wiesen im Mittel systolische Blutdruckwerte von  $141,56 \pm 4,00$  mmHg und diastolische Blutdruckwerte von  $80,61 \pm 1,41$  mmHg auf, sowie einen Pulsdruck (PP) von  $51,56 \pm 14,18$  mmHg, sodass eine isolierte systolische Hypertonie, als auch ein behandlungsbedürftiger Pulsdruck ausgeschlossen werden konnten.

Das Alter hat einen entscheidenden Einfluss auf die elastischen Eigenschaften der Arterien. Die hier besprochene Studienpopulation wies ein Durchschnittsalter von  $61,77 \pm 9,40$  Jahren auf. Eine Studie aus dem Jahr 1999 untersuchte den Einfluss der Herzfrequenz auf die arterielle Compliance, Endpunkte waren hierbei Pulswellengeschwindigkeit und die echokardiographisch erhobene enddiastolische Fläche des linken Ventrikels [132]. Hierbei wurde die arterielle Compliance zunächst nach intravenöser Metoprololgabe und Herzfrequenzreduktion bestimmt, danach wurde der Vorhof transösophageal stimuliert was zu einem Anstieg der Herzfrequenz führte. Der mittlere arterielle Blutdruck blieb hierbei gleich, jedoch stand eine erhöhte Herzfrequenz mit einer signifikant verschlechterten Compliance in Zusammenhang. Ergebnisse von Boutouyrie und Laurent aus dem Jahr 2002 belegen die prognostische Bedeutung der Pulswellengeschwindigkeit [133]. Die Messung der Pulswellengeschwindigkeit kann aufgrund der mit pathologischen Werten einhergehenden Veränderungen im Gefäßsystem u. a. Aussagen über die Mortalität bei z. B. Diabetes mellitus oder terminaler Niereninsuffizienz zulassen und zudem helfen allgemeine kardiovaskuläre Risikofaktoren einzuschätzen. Die grundlegende Hypothese



### 6.3. BEDEUTUNG DER HERZFREQUENZREDUKTION FÜR DIE ELASTIZITÄT DER ARTERIEN

---

dieser Arbeit, dass die Pulswellengeschwindigkeit durch eine Senkung der Herzfrequenz sinkt, konnte bestätigt werden. Der Effekt war für die radial bzw. femoral gemessene PWV ähnlich, sie sank um ca. 10% nach sechsmonatiger Therapie mit Ivabradin. Die femoral gemessene PWV war durchschnittlich ca. 23% höher als die radial gemessene ( $PWV_{rad}$  Iva  $6,30 \pm 1,71$  m/s vs Placebo  $7,33 \pm 1,42$  m/s,  $PWV_{fem}$  Iva  $8,51 \pm 1,83$  m/s vs Placebo  $9,19 \pm 1,90$  m/s). Dies steht im Konsens mit Daten des europäischen Netzwerks für nicht-invasive Messungen der großen Arterien [66]. Die Messung der femoralen PWV ist klinisch sehr bedeutsam, da sie eine unabhängige prognostische Bedeutung besitzt [134]. Da die Pulswellengeschwindigkeit maßgeblich von Alter und Blutdruck abhängig ist, sowie von den Wandeigenschaften der Arterien, lassen die Ergebnisse vermuten, dass eine über einen längerfristigen Zeitraum bestehende selektive Reduktion der Herzfrequenz durch Ivabradin zu einer grundlegenden Verbesserung der vaskulären Funktion führt. Ursächlich hierfür ist unter anderem eine verbesserte endothelabhängige Vasodilatation.

#### 6.3.4 Magnetresonanztomographie

Die Kernspintomographie erlaubt als nicht-invasives Verfahren eine Beurteilung der elastischen Eigenschaften der aortalen Gefäßwand. Die Compliance als Parameter der Gefäßelastizität kann durch zwei verschiedene Methoden mittels MRT bestimmt werden: Zum einen lässt sich die aortale Distensibilität als relative Querschnittsänderung während des Herzzyklus, bei Kenntnis der Blutdruckamplitude, berechnen und zum anderen drückt die zirkumferentielle Deformation eine Umfangsänderung bezogen auf den Herzzyklus aus. Eichhorn et al. (2001) konnten in einer kinderradiologischen Studie mit Marfanpatienten bereits vor dem Auftreten mor-

#### 6.4. EINFLUSS DER HERZFREQUENZ AUF LABORCHEMISCH GEMESSENE PARAMETER

---

phologischer Veränderungen eine erniedrigte Compliance der Aorta im Vergleich zu Gesunden nachweisen [135]. In tierexperimentellen Studien (ApoE knock-out Mäuse mit Hypercholesterinämie) konnte unter Ivabradintherapie eine Verbesserung der aortalen Distensibilität um fast 60% nachgewiesen werden [29]. Korrespondierend zu den tierexperimentellen Ergebnissen zeigen die vorliegenden Daten eine relevante Verbesserung der aortalen Distensibilität. Mithilfe der MR-tomographischen Bildgebung, die eine fundierte Methode der nicht-invasiven Bildgebung der Kardiologie darstellt, konnte somit direkt bildmorphologisch eine verbesserte Compliance nachgewiesen werden.

### 6.4 Einfluss der Herzfrequenz auf laborchemisch gemessene Parameter

Die Atherosklerose ist ein inflammatorischer Prozess der zu einer Endotheldysfunktion führt. Hierbei finden sich häufig erhöhte unspezifische Entzündungsparameter (CRP, IL-6, TNF  $\alpha$ ), sowie eine vermehrte Expression endothelständiger Adhäsionsmoleküle sowie Chemokine (ICAM-1, VCAM-1, MCP-1). Eine Studie aus dem Jahr 2006 konnte eine inverse Korrelation der FMD mit TNF  $\alpha$ - und CRP-Serumspiegeln belegen [99]. Die Patienten wurden über 8 bzw. 12 Wochen mit dem ACE-Hemmer Quinapril bzw. Enapril behandelt, was zu einer Verbesserung der Endothelfunktion und zu einem Absinken der Entzündungsparameter führte. Bisher wurden Effekte einer selektiven Herzfrequenzreduktion mit Ivabradin auf die Expression inflammatorischer Marker nur in tierexperimentellen Studien untersucht (Custodis et al., 2008 [15]). Hier zeigte sich eine verminderte Expression von MCP-1 unter einer chroni-

#### 6.4. EINFLUSS DER HERZFREQUENZ AUF LABORCHEMISCH GEMESSENE PARAMETER

---

schen Herzfrequenzreduktion. Auch Schirmer et al. (2012) wiesen im Modell der Maus eine verminderte Expression von MCP-1, IL-6 und TNF  $\alpha$  unter Therapie mit Ivabradin nach [28]. Die vorliegenden Daten zeigen einen Trend zu einer verminderten Expression inflammatorischer Marker unter Ivabradintherapie, jedoch ließ sich für die Expression des Adhäsionsmoleküls ICAM-1 ein statistisch signifikanter Effekt belegen, was die experimentell erhobenen Daten unterstützt. Gründe hierfür sind ein hohes Streuungsmaß der laborchemisch gemessenen Parameter sowie die zu geringe Größe der Studienpopulation.

### 6.5 Mögliche klinische Bedeutung der Befunde

*„Der Mensch ist so alt wie seine Arterien“* (Thomas Sydenham, 1629 - 1689)

Thomas Sydenham wies schon im 17. Jahrhundert auf die Bedeutung der Gefäßfunktion für den Menschen hin. Eine Abnahme der vaskulären Compliance ist von maßgeblicher Bedeutung für die Pathogenese und Prognose von kardiovaskulären Komplikationen wie Arteriosklerose, linksventrikuläre Hypertrophie und Herzinsuffizienz. In dieser Studie wurden die Gefäßeigenschaften durch nichtinvasive Methoden wie Applanationstonometrie, Duplexsonographie und Kernspintomographie evaluiert. Parameter für oxidativen Stress und Entzündung wurden im Serum bestimmt.

Die diskutierten Ergebnisse zeigen, dass eine Reduktion der Herzfrequenz mit Ivabradin bei Patienten mit stabiler KHK zu einer Reduktion der Pulswellengeschwindigkeit und zu einer verbesserten endothelabhängigen Vasodilatation führt. Das Ausmaß der Verbesserung der Endothelfunktion war hierbei von der Höhe der absoluten Herzfrequenzreduktion abhängig. Darüber hinaus zeigte sich eine Steigerung der aortalen Distensibilität. Die Behandlung mit Ivabradin verminderte die Expression von ICAM-1.

Die im Rahmen der vorliegenden Arbeit erhobenen Befunde unterstreichen die bisher verfügbaren Daten aus Tierexperimenten. Sie sind im Sinne eines translationalen Forschungsansatzes als kontinuierliche Fortentwicklung einer initial streng experimentellen Fragestellung zu interpretieren. Die klinische Bedeutung einer selektiven Herzfrequenzreduktion durch den If-Kanalinh inhibitor Ivabradin wurde in verschiede-

## 6.5. MÖGLICHE KLINISCHE BEDEUTUNG DER BEFUNDE

---

nen Studienkollektiven (stabile koronare Herzerkrankung, Herzinsuffizienz [20; 21; 98]) untersucht und führte zur Aufnahme der Substanz in Leitlinienpapiere zur Behandlung der stabilen koronaren Herzerkrankung (ESC 2013 [35]) und der chronischen Herzinsuffizienz (ESC 2012 [136]).

Die vaskuläre Funktion (insbesondere die endothelabhängige Vasodilatation) ist von entscheidender Bedeutung für die Prognose und die Progression vaskulärer Erkrankungen. Die vorliegenden Daten charakterisieren die Herzfrequenz als einen entscheidenden Effektor vaskulärer Funktion. Vor diesem Hintergrund bilden die erhobenen Daten eine Basis für weitere, umfassendere klinische Studienvorhaben.

Zusammenfassend vermittelt die Reduktion der Herzfrequenz eine Verbesserung der Endothelfunktion und der vaskulären Compliance. Die Ergebnisse unterstreichen die im Rahmen experimenteller Studien erhobenen Befunde und weisen auf die Bedeutung der Herzfrequenz im Rahmen der kardiovaskulären Primär- und Sekundärprävention hin.

## 7 Literaturverzeichnis

[1] Greenland, P., Daviglius, M. L., Dyer, A. R., Liu, K., Huang, C. F., Goldberger, J. J., & Stamler, J. (1999). *Resting heart rate is a risk factor for cardiovascular and noncardiovascular mortality: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry*. American journal of epidemiology, 149(9), 853-862.

[2] Palatini, P., Julius, S. (2004). *Elevated heart rate: a major risk factor for cardiovascular disease*. Clinical and experimental hypertension, 26(7-8), 637-644.

[3] Kannel, W. B., Kannel, C., Paffenbarger, R. S., Cupples, L. A. (1987). *Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study*. American heart journal, 113(6), 1489-1494.

[4] Giannoglou, G. D., Chatzizisis, Y. S., Zamboulis, C., Parcharidis, G. E., Mikhailidis, D. P., & Louridas, G. E. (2008). *Elevated heart rate and atherosclerosis: an overview of the pathogenetic mechanisms*. International journal of cardiology, 126(3), 302-312.

[5] Custodis, F., Schirmer, S. H., Baumhäkel, M., Heusch, G., Böhm, M., & Laufs, U. (2010). *Vascular pathophysiology in response to increased heart rate*. Journal of the American College of Cardiology, 56(24), 1973-1983.

[6] O'Rourke MF, H. J. (2007). *Mechanical factors in arterial aging*. J Am Coll Cardiol, 50, 1-13.

- [7] Safar, M. E., & Lacolley, P. (2007). *Disturbance of macro-and microcirculation: relations with pulse pressure and cardiac organ damage*. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 293(1), H1-H7.
- [8] Jani, B., & Rajkumar, C. (2006). *Ageing and vascular ageing*. Postgraduate medical journal, 82(968), 357-362.
- [9] Mattace-Raso, F. U., van der Cammen, T. J., Hofman, A., van Popele, N. M., Bos, M. L., Schalekamp, M. A., & Wittteman, J. C. (2006). *Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: The Rotterdam Study*. Circulation, 113(5), 657-663.
- [10] Borer, J. S., Fox, K., Jaillon, P., & Lerebours, G. (2003). *Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an I(f)-inhibitor, in stable angina. A randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial*. Circulation, 107(6), 817-823.
- [11] Tozzi, P., Corno, A., & Hayoz, D. (2000). *Definition of arterial compliance*. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 278(4), H1407-H1407.
- [12] Klabunde, R. (2011). *Cardiovascular physiology concepts*. Lippincott Williams & Wilkins.
- [13] Thayer, J. F., Yamamoto, S. S., & Brosschot, J. F. (2010). *The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors*. International journal of cardiology, 141(2), 122-131.
- [14] Fox, K., Borer, J. S., Camm, A. J., Danchin, N., Ferrari, R., Sendon, J. L.

L., & Tendera, M. (2007). *Resting heart rate in cardiovascular disease*. Journal of the American College of Cardiology, 50(9), 823-830.

[15] Custodis, F., Baumhäkel, M., Schlimmer, N., List, F., Gensch, C., Böhm, M., & Laufs, U. (2008). *Heart rate reduction by ivabradine reduces oxidative stress, improves endothelial function, and prevents atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice*. Circulation, 117(18), 2377-2387.

[16] Baumhäkel, M., Custodis, F., Schlimmer, N., Laufs, U., & Böhm, M. (2010). *Heart rate reduction with ivabradine improves erectile dysfunction in parallel to decrease in atherosclerotic plaque load in ApoE-knockout mice*. Atherosclerosis, 212(1), 55-62.

[17] Beere, P. A., Glagov, S., & Zarins, C. K. (1984). *Retarding effect of lowered heart rate on coronary atherosclerosis*. Science, 226(4671), 180-182.

[18] DiFrancesco D, Camm JA. *Heart rate lowering by specific and selective I(f)-current inhibition with ivabradine. A new therapeutic perspective in cardiovascular disease*. Drugs 2004; 64(16): 1757-1765.

[19] Tardif JC, Ford I, Tendera M, Bourassa MG, Fox K. *Efficacy of ivabradine, a new selective I(f)-inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina*. Eur Heart J 2005; 26(23): 2529-2536.

[20] Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L. *Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study*. Lancet 2010; 376(9744): 875-885.



[21] Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R. *Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. Lancet 2008; 372(9641): 807-816.

[22] McEniery CM, Spratt M, Munnery M, Yarnell J, Lowe GD, Rumley A, Gallacher J, Ben-Shlomo Y, Cockcroft JR, Wilkinson IB. *An analysis of prospective risk factors for aortic stiffness in men: 20-year follow-up from the Caerphilly prospective study*. Hypertension 2010; 56(1): 36-43.

[23] Mangoni AA, Mircoli L, Giannattasio C, Ferrari AU, Mancia G. *Heart rate-dependence of arterial distensibility in vivo*. J Hypertens 1996; 14(7): 897-901.

[24] Mircoli L, Mangoni AA, Giannattasio C, Mancia G, Ferrari AU. *Heart rate-dependent stiffening of large arteries in intact and sympathectomized rats*. Hypertension 1999; 34(4 Pt 1): 598-602.

[25] Nürnberger, J., Kribben, A., Philipp, T., & Erbel, R. (2007). *Die arterielle Compliance (Gefäßsteifigkeit) zur Aufdeckung einer subklinischen Atherosklerose*. Herz Kardiovaskuläre Erkrankungen, 32(5), 379-386.

[26] Baumhäkel, M., Custodis, F., Reil, G. H., Reil, J. C., & Laufs, U. (2009). *Herzfrequenz als Risikomarker bei kardiovaskulären Erkrankungen*. Kardiologe [Suppl 1]; 3: 8-13.

[27] Zieman SJ, Melenovsky V, Kass DA. *Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness*. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005; 25(5): 932-943.

[28] Schirmer SH, Degen A, Baumhäkel M, Custodis F, Schuh L, Kohlhaas M, Friedrich E, Bahlmann F, Kappl R, Maack C, Böhm M, Laufs U. *Heart-rate reduction by if-channel inhibition with ivabradine restores collateral artery growth in hypercholesterolemic atherosclerosis*. European heart journal. 2012; 33: 1223-1231.

[29] Custodis, F., Fries, P., Müller, A., Stamm, C., Grube, M., Kroemer, H. K. & Laufs, U. (2012). *Heart rate reduction by ivabradine improves aortic compliance in apolipoprotein E-deficient mice*. Journal of vascular research, 49(5), 432-440.

[30] Albaladejo, P., Carusi, A., Apartian, A., Lacolley, P., Safar, M. E., & Benetos, A. (2003). *Effect of chronic heart rate reduction with ivabradine on carotid and aortic structure and function in normotensive and hypertensive rats*. Journal of vascular research, 40(4), 320-328.

[31] Perne, A., & Münzel, T. (2014). *Die konservative Therapie der stabilen koronaren Herzerkrankung*. MMW-Fortschritte der Medizin, 156, 52-59.

[32] Lim HE, Park CG, Shin SH, Ahn JC, Seo HS, Oh DJ. *Aortic pulse wave velocity as an independent marker of coronary artery disease*. Blood Press 2004; 13(6): 369-375.

[33] Cavalcante JL, Lima JA, Redheuil A, Al-Mallah MH. *Aortic stiffness: current understanding and future directions*. J Am Coll Cardiol 2011; 57(14): 1511-1522.

[34] Baulmann J, Nurnberger J, Slany J, Schmieder R, Schmidt-Trucksass A, Baumgart D, Cremerius P, Hess O, Mortensen K, Weber T. *Arterielle Gefäßsteifigkeit und Pulswellenanalyse*. Dtsch Med Wochenschr 2010; 135 Suppl 1: S4-14.

- [35] Montalescot, G., Sechtem, U., Achenbach, S., Andreotti, F., Arden, C., Budaj, A., & Ferreira, J. R. (2013). *2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease*. European heart journal, 34(38), 2949-3003.
- [36] Celermajer DS, Sorensen KE, Bull C, et al. *Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction*. J Am Coll Cardiol. 1994; 24: 1468-1474.
- [37] Reddy KG, Nair NR, Sheehan HM, Hodgson JM. *Evidence that selective endothelial dysfunction may occur in the absence of angiographic or ultrasound atherosclerosis in patients with risk factors for atherosclerosis*. J Am Coll Cardiol. 1994; 23: 833-843.
- [38] Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. *Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis*. Lancet. 1992; 340: 1111-1115.
- [39] Silber, H. A., Bluemke, D. A., Ouyang, P., Du, Y. P., Post, W. S., & Lima, J. A. (2001). *The relationship between vascular wall shear stress and flow-mediated dilation: endothelial function assessed by phase-contrast magnetic resonance angiography*. Journal of the American College of Cardiology, 38(7), 1859-1865.
- [40] Pyke, K. E., & Tschakovsky, M. E. (2005). *The relationship between shear stress and flow-mediated dilatation: implications for the assessment of endothelial function*. The Journal of physiology, 568(2), 357-369.
- [41] Davignon J, Ganz P. *Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis*. Cir-

ulation 2004; 109: III-27

[42] Libby, P. (2013). *Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy*. New England Journal of Medicine, 368(21), 2004-2013.

[43] Libby P, Simon DI. *Inflammation and thrombosis: the clot thickens*. Circulation 2001; 103: 1718-20.

[44] Schächinger, V., Britten, M. B., & Zeiher, A. M. (2000). *Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease*. Circulation, 101(16), 1899-1906.

[45] Schretzenmayer A. *Über Kreislaufregulatorische Vorgänge an den großen Arterien bei der Muskelarbeit*. Pflügers Arch., 1933; 232: 743-748.

[46] Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, Deanfield J, Drexler H, Gerhard-Herman M, Herrington D, Vallance P, Vita J, Vogel R. *Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: A report of the international brachial artery reactivity task force*. Journal of the American College of Cardiology. 2002; 39: 257-265.

[47] Dimmeler S, Fleming I, Fisslthaler B, et al. *Activation of nitric oxide synthase in endothelial cells by akt-dependent phosphorylation*. Nature. 1999; 399: 601-605.

[48] Corretti MC, Plotnick GD, Vogel RA. *Technical aspects of evaluating brachial artery vasodilatation using high-frequency ultrasound*. Am J Physiol. 1995; 268: H1397-1404.

[49] Joannides R, Haefeli WE, Linder L, et al. *Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo*. *Circulation*. 1995; 91: 1314-1319.

[50] Pálincás, A., Tóth, E., Venneri, L., Rigo, F., Csanády, M., & Picano, E. (2002). *Temporal heterogeneity of endothelium-dependent and-independent dilatation of brachial artery in patients with coronary artery disease*. *The international journal of cardiovascular imaging*, 18(5), 337-342.

[51] Campia, U., Choucair, W. K., Bryant, M. B., Wacławski, M. A., Cardillo, C., & Panza, J. A. (2002). *Reduced endothelium-dependent and-independent dilation of conductance arteries in African Americans*. *Journal of the American College of Cardiology*, 40(4), 754-760.

[52] Neunteufl, T., Katzenschlager, R., Abela, C., Kostner, K., Niederle, B., Weidinger, F., & Stefenelli, T. (1998). *Impairment of endothelium-independent vasodilation in patients with hypercalcemia*. *Cardiovascular research*, 40(2), 396-401.

[53] Donald, A. E., Halcox, J. P., Charakida, M., Storry, C., Wallace, S. M., Cole, T. J., & Deanfield, J. E. (2008). *Methodological approaches to optimize reproducibility and power in clinical studies of flow-mediated dilation*. *Journal of the American College of Cardiology*, 51(20), 1959-1964.

[54] Etsuda, H., Takase, B., Kusano, H., Hamabe, A., Kuhara, R., Akima, T. & Uehata, A. (1999). *Morning attenuation of endothelium-dependent, flow-mediated dilation in healthy young men: Possible connection to morning peak of cardiac events?* *Clinical cardiology*, 22(6), 417-421.

- [55] Gänzer, H., Sturm, W., Kirchmair, R., Neumayr, G., Ritsch, A., & Patsch, J. (2000). *Circadian variation of endothelium-dependent vasodilatation of the brachial artery as a confounding factor in the evaluation of endothelial function*. *Atherosclerosis*, 149(1), 227.
- [56] Raitakari, O. T., & Celermajer, D. S. (2000). *Testing for endothelial dysfunction*. *Annals of medicine*, 32(5), 293-304.
- [57] Anderson, T. J. (1999). *Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans*. *Journal of the American College of Cardiology*, 34(3), 631-638.
- [58] Frick, M., Alber, H. F., Hugel, H., Schwarzacher, S. P., Pachinger, O., & Weidinger, F. (2002). *Short-and long-term changes of flow-mediated vasodilation in patients under statin therapy*. *Clinical cardiology*, 25(6), 291-294.
- [59] Neunteufl, T., Kostner, K., Katzenschlager, R., Zehetgruber, M., Maurer, G., & Weidinger, F. (1998). *Additional benefit of vitamin E supplementation to simvastatin therapy on vasoreactivity of the brachial artery of hypercholesterolemic men*. *Journal of the American College of Cardiology*, 32(3), 711-716.
- [60] Anderson, T. J., Elstein, E., Haber, H., & Charbonneau, F. (2000). *Comparative study of ACE-inhibition, angiotensin II antagonism, and calcium channel blockade on flow-mediated vasodilation in patients with coronary disease (BANFF study)*. *Journal of the American College of Cardiology*, 35(1), 60-66.
- [61] Lieberman, E. H., Gerhard, M. D., Uehata, A., Walsh, B. W., Selwyn, A. P., Ganz, P. & Creager, M. A. (1994). *Estrogen improves endothelium-dependent,*

*flow-mediated vasodilation in postmenopausal women.* Annals of Internal Medicine, 121(12), 936-941.

[62] Kawano, H., Motoyama, T., Hirai, N., Kugiyama, K., Yasue, H., & Ogawa, H. (2002). *Endothelial dysfunction in hypercholesterolemia is improved by L-arginine administration: possible role of oxidative stress.* Atherosclerosis, 161(2), 375-380.

[63] Thambyrajah, J., Landray, M. J., Jones, H. J., McGlynn, F. J., Wheeler, D. C., & Townend, J. N. (2001). *A randomized double-blind placebo-controlled trial of the effect of homocysteine-lowering therapy with folic acid on endothelial function in patients with coronary artery disease.* Journal of the American College of Cardiology, 37(7), 1858-1863.

[64] Astrup, A., Toubro, S., Cannon, S., Hein, P., Breum, L., & Madsen, J. (1990). *Caffeine: a double-blind, placebo-controlled study of its thermogenic, metabolic, and cardiovascular effects in healthy volunteers.* The American journal of clinical nutrition, 51(5), 759-767.

[65] Lekakis MD, J., Papamichael MD, C., Vemmos MD, C., Stamatelopoulos MD, K., Voutsas MD, A., & Stamatelopoulos MD, S. (1998). *Effects of acute cigarette smoking on endothelium-dependent arterial dilatation in normal subjects.* The American journal of cardiology, 81(10), 1225-1228.

[66] Motoyama, T., Kawano, H., Kugiyama, K., Hirashima, O., Ohgushi, M., Yoshimura, M. & Yasue, H. (1997). *Endothelium-dependent vasodilation in the brachial artery is impaired in smokers: effect of vitamin C.* American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 273(4), H1644-H1650.

- [67] Hashimoto, M., Akishita, M., Eto, M., Ishikawa, M., Kozaki, K., Toba, K., & Ouchi, Y. (1995). *Modulation of endothelium-dependent flow-mediated dilatation of the brachial artery by sex and menstrual cycle*. *Circulation*, 92(12), 3431-3435.
- [68] Adams MR, Robinson J, Sorensen KE, Deanfield JE, Celermajer DS. *Normal ranges for brachial artery flow-mediated dilatation: a non-invasive ultrasound test of arterial endothelial function*. *J Vasc Invest*. 1996; 2: 146-150.
- [69] Reul, H., Tesch, B., Schoenmackers, J., & Effert, S. (1974). *Ein hydromechanisches Modell der linken Herzkammer, der Aorta und ihrer großen Äste. Simulation von Geometrie, Hämodynamik und Elastizität*. *Basic Research in Cardiology*, 69(3), 257-265.
- [70] Belz, G. G. (1995). *Elastic properties and Windkessel function of the human aorta*. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 9(1), 73-83.
- [71] Weber, T. (2010). *Grundlagen: Zentraler Blutdruck, Pulswellenreflexion, Pulswellengeschwindigkeit*. *Journal für Hypertonie-Austrian Journal of Hypertension*, 14(2), 9-13.
- [72] Bramwell, J. C., Hill, A. V. (1922). *The velocity of the pulse wave in man. Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Containing Papers of a Biological Character*, 298-306.
- [73] Blacher H, Asmar R, Djane S, et al. *Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients*. *Hypertension* 1999a, 33: 1111-7
- [74] Wilkinson, I. B., Fuchs, S. A., Jansen, I. M., Spratt, J. C., Murray, G.



D., Cockcroft, J. R., & Webb, D. J. (1998). *Reproducibility of pulse wave velocity and augmentation index measured by pulse wave analysis*. Journal of hypertension, 16(12), 2079-2084.

[75] Meaume, S., Benetos, A., Henry, O. F., Rudnichi, A., Safar, M. E. (2001). *Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects >70 years of age*. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 21(12), 2046-2050.

[76] Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I, Struijker-Boudier H. *European network for Non-invasive investigation of large arteries: expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications*. Eur Heart J. 2006; 27: 2588-605.

[77] Mackenzie, I. S., Wilkinson, I. B., & Cockcroft, J. R. (2002). *Assessment of arterial stiffness in clinical practice*. Qjm, 95(2), 67-74.

[78] Weber, T., Eber, B., Zweiker, R., Horn, S., Sock, S., Grüner, P. & Illyes, M. (2008). *Pulswellengeschwindigkeit zentraler Blutdruck und Augmentationsindex „neue“ Parameter zur Beschreibung eines Endorganschadens der arteriellen Strombahn bei Hypertonie*. J Hyperton, 12(1), 7-13.

[79] Busse, R. (1995). *Gefäßsystem und Kreislaufregulation*. In Physiologie des Menschen (pp. 498-561). Springer Berlin Heidelberg.

[80] Mancia, G., Fagard, R., Narkiewicz, K., Redon, J., Zanchetti, A., Böhm, M. & Zannad, F. *2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hyperten-*

sion: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Blood pressure. 2013, 22(4), 193-278.

[81] Reference Values for Arterial Stiffness Collaboration. (2010). *Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: establishing normal and reference values*. European heart journal, 31(19), 2338-2350.

[82] Nichols, W., O'Rourke, M., & Vlachopoulos, C. (Eds.). (2011). *McDonald's blood flow in arteries: theoretical, experimental and clinical principles*. CRC Press.

[83] Nürnberger J, Mitchell A, Wenzel RR, Philipp T, Schäfer RF. *Pulswellen-reflexion: Bestimmung, Einflussgrößen, Analyse und Anwendungsoptionen*. Dtsch Med Wochenschr 2003; 128: 97-102.

[84] Metafratzi ZM, Efremidis SC, Skopelitou AS, De Roos A. *The clinical significance of aortic compliance and its assessment with magnetic resonance imaging*. J Cardiovasc Magn Reson. 2002; 4: 481-91.

[85] London GM, Guerin AP. *Influence of arterial pulse and reflected waves on blood pressure and cardiac function*. Am Heart J. 1999; 138: 220-4.

[86] Mitchell, G. F., Hwang, S. J., Vasan, R. S., Larson, M. G., Pencina, M. J., Hamburg, N. M., & Benjamin, E. J. (2010). *Arterial stiffness and cardiovascular events the Framingham Heart Study*. Circulation, 121(4), 505-511.

[87] Mohiaddin RH, Underwood SR, Bogren HG, Firmin DN, Klipstein RH,

Rees RS, Longmore DB. *Regional aortic compliance studied by magnetic resonance imaging: the effects of age, training, and coronary artery disease*. Br Heart J. 1989; 62: 90-6.

[88] Ross, R. (1999). *Atherosclerosis-an inflammatory disease*. New England journal of medicine, 340(2), 115-126.

[89] Karakas, M., & Koenig, W. (2010). *The role of inflammation in atherosclerosis-An update*. Der Klinikarzt, 39(03), 140-146..

[90] Libby, P., Ridker, P. M., & Maseri, A. (2002). *Inflammation and atherosclerosis*. Circulation, 105(9), 1135-1143.

[91] O'Rourke, M. F., Pauca, A., & Jiang, X. J. (2001). *Pulse wave analysis*. British journal of clinical pharmacology, 51(6), 507-522.

[92] Groenink M, de Roos A, Mulder BJ, Spaan JA, van der Wall EE. (1998) *Changes in aortic distensibility and pulse wave velocity assessed with magnetic resonance imaging following beta-blocker therapy in the Marfan syndrome*. Am J Cardiol., 82: 203-8.

[93] Holzapfel GA. (2000) *Nonlinear solid mechanics: a continuum approach for engineering*. Ed. Chichester: Wiley; p. 455.

[94] Janeway, C. A., Travers, P., & Walport, M. (1999). *Immunobiology: the immune system in health and disease (Vol. 157, pp. 174-176)*. New York, NY: Current Biology Publications.

[95] Papathanasiou, G., Georgakopoulos, D., Papageorgiou, E., Zerva, E., Michalis, L. A. M. P. R. O. S., Kalfakakou, V., & Evangelou, A. (2013). *Effects of smoking on heart rate at rest and during exercise, and on heart rate recovery, in young adults*. Hellenic J Cardiol, 54, 168-177.

[96] Saltin, B., Hartley, L. H., Kilbom, Å., & Åstrand, I. (1969). *Physical training in sedentary middle-aged and older men II. Oxygen uptake, heart rate, and blood lactate concentration at submaximal and maximal exercise*. Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation, 24(4), 323-334.

[97] Joannides R, Moore N, Iacob M, Compagnon P, Lerebours G, Menard JF, Thuillez C. *Comparative effects of ivabradine, a selective HR-lowering agent, and propranolol on systemic and cardiac haemodynamics at rest and during exercise*. Br J Clin Pharmacol 2006;61: 127-137.

[98] Ferrari, R. (2009). *A step further with ivabradine: SIGNIFY (Study assessing the morbidity-mortality benefits of the If inhibitor ivabradine in patients with coronary artery disease)*. European Heart Journal Supplements, 11(suppl D), D19-D27.

[99] Kovacs, I., Toth, J., Tarjan, J., & Koller, A. (2006). *Correlation of flow mediated dilation with inflammatory markers in patients with impaired cardiac function. Beneficial effects of inhibition of ACE*. European journal of heart failure, 8(5), 451-459.

[100] Lavrencic A, Salobir BG, Keber I. *Physical training improves flow-mediated dilation in patients with the polymetabolic syndrome*. Arteriosclerosis, thrombosis,

and vascular biology. 2000; 20: 551-555.

[101] Mizia M, Mizia-Stec K, Gasior Z, Gomulka S, Kumor P, Niedojadlo A, Mielczarek M. *Mental stress, heart rate and endothelial function in patients with syndrome x*. Cardiology journal. 2007; 14: 180-185.

[102] Al Suwaidi J, Higano ST, Holmes DR, Jr., Lennon R, Lerman A. *Obesity is independently associated with coronary endothelial dysfunction in patients with normal or mildly diseased coronary arteries*. Journal of the American College of Cardiology. 2001; 37: 1523-1528.

[103] Jochmann N, Baumann G, Stangl V. *Green tea and cardiovascular disease: From molecular targets towards human health*. Current opinion in clinical nutrition and metabolic care. 2008; 11: 758-765.

[104] Jochmann N, Lorenz M, Krosigk A, Martus P, Bohm V, Baumann G, Stangl K, Stangl V. *The efficacy of black tea in ameliorating endothelial function is equivalent to that of green tea*. The British journal of nutrition. 2008; 99: 863-868.

[105] Lieberman EH, Gerhard MD, Uehata A, Selwyn AP, Ganz P, Yeung AC, Creager MA. *Flow-induced vasodilation of the human brachial artery is impaired in patients <40 years of age with coronary artery disease*. The American journal of cardiology. 1996; 78: 1210-1214.

[106] Clarkson P, Celermajer DS, Donald AE, Sampson M, Sorensen KE, Adams M, Yue DK, Betteridge DJ, Deanfield JE. *Impaired vascular reactivity in insulin-dependent diabetes mellitus is related to disease duration and low density lipoprotein*

*cholesterol levels*. Journal of the American College of Cardiology. 1996; 28: 573-579.

[107] Lundman P, Eriksson MJ, Stuhlinger M, Cooke JP, Hamsten A, Tornvall P. *Mild-to-moderate hypertriglyceridemia in young men is associated with endothelial dysfunction and increased plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine*. Journal of the American College of Cardiology. 2001; 38: 111-116.

[108] Gokce N, Holbrook M, Duffy SJ, Demissie S, Cupples LA, Biegelsen E, Keaney JF, Jr., Loscalzo J, Vita JA. *Effects of race and hypertension on flow-mediated and nitroglycerin-mediated dilation of the brachial artery*. Hypertension. 2001;38: 1349-1354.

[109] Tounian P, Aggoun Y, Dubern B, Varille V, Guy-Grand B, Sidi D, Girardet JP, Bonnet D. *Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: A prospective study*. Lancet. 2001; 358: 1400-1404.

[110] Tschudi MR, Barton M, Bersinger NA, et al. *Effect of age on kinetics of nitric oxide release in rat aorta and pulmonary artery*. J Clin Invest. 1996;98: 899-905

[111] van der Loo B, Labugger R, Skepper JN, et al. *Enhanced peroxynitrite formation is associated with vascular aging*. J Exp Med. 2000;192: 1731-1744.

[112] Challah M, Nadaud S, Philippe M, et al. *Circulating and cellular markers of endothelial dysfunction with aging in rats*. Am J Physiol. 1997;273: H1941-1948.

[113] Chou TC, Yen MH, Li CY, et al. *Alterations of nitric oxide synthase*

*expression with aging and hypertension in rats.* Hypertension. 1998;31: 643-648.

[114] McVEIGH, G. (2001). *Nitric oxide modulation of blood vessel tone identified by arterial waveform analysis.* Clinical Science, 100, 387-393.

[115] Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JP, et al. *Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis.* Circulation. 1999;99: 1141-1146.

[116] Cernadas, M. R., de Miguel, L. S., García-Durán, M., González-Fernández, F., Millás, I., Montón, M. & López-Farré, A. (1998). *Expression of constitutive and inducible nitric oxide synthases in the vascular wall of young and aging rats.* Circulation Research, 83(3), 279-286.

[117] Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, et al. *Age-related reduction of NO availability and oxidative stress in humans.* Hypertension. 2001;38: 274-279.

[118] Drouin A, Gendron ME, Thorin E, Gillis MA, Mahlberg-Gaudin F, Tardif JC. *Chronic heart rate reduction by ivabradine prevents endothelial dysfunction in dyslipidaemic mice.* British journal of pharmacology. 2008;154: 749-757

[119] Jochmann, N., Schröter, F., Knebel, F., Hättasch, R., Gericke, C., Stangl, K. & Stangl, V. (2014). *Effect of ivabradine-induced heart rate reduction on flow-mediated dilation measured with high-sensitivity ultrasound in patients with stable coronary heart disease.* Cardiovascular ultrasound, 12(1), 5.

[120] Nerla, R., Di Franco, A., Milo, M., Pitocco, D., Zaccardi, F., Tarzia, P. & Crea, F. (2012). *Effect of heart rate reduction by atenolol or ivabradine on peripheral endothelial function in type 2 diabetic patients.* Heart, heartjnl-2012.

[121] Bekmetova, F. M., Kurbanov, R. D., Shek, A. B., & Kan, A. O. *Efficacy of Ivabradine and Bisoprolol Based on the Results of Flow Mediated Dilation in Patients with Coronary Heart Disease*. Age, 46, 8-5.

[122] Zhang, G. Q., & Zhang, W. (2009). *Heart rate, lifespan, and mortality risk*. Ageing research reviews, 8(1), 52-60.

[123] Kaski, J. C. (2004). *Pathophysiology and management of patients with chest pain and normal coronary arteriograms (cardiac syndrome X)*. Circulation, 109(5), 568-572.

[124] Ghiadoni, L., Donald, A. E., Cropley, M., Mullen, M. J., Oakley, G., Taylor, M. & Deanfield, J. E. (2000). *Mental stress induces transient endothelial dysfunction in humans*. Circulation, 102(20), 2473-2478.

[125] Witte, D. R., Westerink, J., de Koning, E. J., van der Graaf, Y., Grobbee, D. E., & Bots, M. L. (2005). *Is the association between flow-mediated dilation and cardiovascular risk limited to low-risk populations?* Journal of the American College of Cardiology, 45(12), 1987-1993.

[126] Domanski, M. J., Davis, B. R., Pfeffer, M. A., Kastantin, M., & Mitchell, G. F. (1999). *Isolated systolic hypertension prognostic information provided by pulse pressure*. Hypertension, 34(3), 375-380.

[127] McVeigh, G. (2002). *Evaluation of mechanical arterial properties: clinical, experimental and therapeutic aspects*. Clinical Science, 102, 51-67.

[128] Stefanadis, C., Stratos, C., Boudoulas, H., Kourouklis, C., & Toutouzas,



P. (1990). *Distensibility of the ascending aorta: comparison of invasive and non-invasive techniques in healthy men and in men with coronary artery disease*. European Heart Journal, 11(11), 990-996.

[129] Hayward, C. S., & Kelly, R. P. (1997). *Gender-related differences in the central arterial pressure waveform*. Journal of the American College of Cardiology, 30(7), 1863-1871.

[130] Nürnberger, J., Dammer, S., Saez, A. O., Philipp, T., & Schäfers, R. F. (2003). *Diastolic blood pressure is an important determinant of augmentation index and pulse wave velocity in young, healthy males*. Journal of human hypertension, 17(3), 153-158.

[131] Wilkinson, I. B., MacCallum, H., Flint, L., Cockcroft, J. R., Newby, D. E., & Webb, D. J. (2000). *The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans*. The Journal of physiology, 525(1), 263-270.

[132] Liang, Y. L., Gatzka, C. D., Du, X. J., Cameron, J. D., & Kingwell, B. A. (1999). *Effects of heart rate on arterial compliance in men*. Clinical and experimental pharmacology and physiology, 26(4), 342-346.

[133] Boutouyrie, P., Tropeano, A. I., Asmar, R., Gautier, I., Benetos, A., Lacolley, P., & Laurent, S. (2002). *Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients a longitudinal study*. Hypertension, 39(1), 10-15.

[134] Hansen, T. W., Staessen, J. A., Torp-Pedersen, C., Rasmussen, S., Thijs,

L., Ibsen, H., & Jeppesen, J. (2006). *Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population*. *Circulation*, 113(5), 664-670.

[135] Eichhorn, J. G., Krissak, R., Rüdiger, H. J., Ley, S., Arnold, R., Boese, J., & Fink, C. (2007). *Compliance der morphologisch unauffälligen Aorta bei Jugendlichen mit Marfan Syndrom: Vergleich von MR-Messungen der aortalen Dehnbarkeit und der Pulswellengeschwindigkeit*. *Fortschr Röntgenstr*, 179, 841-846.

[136] McMurray, J. J., Adamopoulos, S., Anker, S. D., Auricchio, A., Böhm, M., Dickstein, K. & Ben Lamin, H. A. (2012). *ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012*. *European journal of heart failure*, 14(8), 803-869.

## 8 Kongressvorstellungen

Teilergebnisse dieser Dissertation wurden auf folgenden Kongressen vorgestellt:

- Herbsttagung und Jahrestagungen der AG Rhythmologie und der AG Interventionelle Kardiologie, 08. - 10. Oktober 2015, Berlin  
*Abstract 147: Vaskuläre Effekte einer Herzfrequenzreduktion mit Ivabradin bei Patienten mit chronisch stabiler koronarer Herzerkrankung.*  
A. L. Hohneck, P. Fries, J. Stroeder, G. Schneider, M. Böhm, U. Laufs, F. Custodis (Homburg/ Saar)
- 83. Jahrestagung der DGK Rhythmus des Lebens - Rhythm for Life, 19. - 22. April 2017, Mannheim  
*Abstract 874: Vascular effects of heart rate reduction with Ivabradine in patients with chronic stable coronary artery disease.*  
A. L. Hohneck!, P. Fries, J. Stroeder, G. Schneider, M. Böhm, U. Laufs, F. Custodis# (Homburg/ Saar, !Mannheim, #Saarbrücken)

## 9 Publikationen

Die zentralen Ergebnisse der vorgelegten Dissertationsschrift sind zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht publiziert, befinden sich aber unter folgendem Titel in Vorbereitung.

*„Vascular effects of heart rate reduction with Ivabradine in patients with chronic stable coronary artery disease.“*

Anna Hohneck+!, Peter Fries\*, Jonas Stroeder\*, Günther Schneider\*, Michael Böhm+, Ulrich Laufs+, Florian Custodis+#

+ Department of Internal Medicine III, Saarland University Hospital

\* Department for Diagnostic and Interventional Radiology,  
Saarland University Hospital

# Department of Internal Medicine II, Klinikum Saarbrücken

! Ist Department of Medicine-Cardiology, University Medical Centre Mannheim

## 10 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei all denjenigen bedanken, die mich die letzten vier Jahre auf meinem Weg begleitet haben. Besonderer Dank gilt hier vornehmlich Herrn Prof. Dr. Ulrich Laufs und Herrn PD Dr. Florian Custodis, die sich stets, sowohl fachlich als auch menschlich, größte Mühe gaben und eine sorgenfreie Betreuung garantierten.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Michael Böhm für die Möglichkeit der Promotion in der Klinik für Innere Medizin III- Kardiologie, Angiologie und internistische Intensivmedizin der Universitätsklinik des Saarlandes.

Desweiteren ein großes Dankeschön an die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, die mich mithilfe des Otto-Hess-Promotionsstipendiums fachlich als auch finanziell unterstützten und förderten.

Meinen Dank möchte ich auch gegenüber der Konrad-Adenauer-Stiftung ausdrücken, die in mich während meiner Studienzeit investiert hat.

Ein weiterer Dank an das Team der Studienambulanz, vor allen Dingen an Samira Geib sowie Angelika Knoll und Bärbel Neurath, die mir stets Geduld und ein offenes Ohr entgegenbrachten und deren Räumlichkeiten ich nutzen durfte. Ich danke Ellen Becker und Simone Jäger für die gelungene Zusammenarbeit bei der Datenerhebung.

Herzlichen Dank an alle teilnehmenden Patienten der Homburg Heart Rate Studie, für ihre investierte Zeit und Geduld.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei allen Korrekturlesern sowie Allen, die in jedweder Form am Zustandekommen dieser Arbeit beteiligt waren.

Abschließend ist mir ein anerkennendes, von Herzen kommendes Dankeswort besonders wichtig: Danke an meine Familie und guten Freunde, die mich unentwegt motivierten, bekräftigten, berieten. Diese Arbeit ist Euch gewidmet. Danke.